Aus der II. Inneren und Infektionsabteilung der
Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. B. Stück

HYPERTONE DEHYDRATATION
VERGLEICH ZWEIER BEHANDLUNGSMETHODEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bettina Müller geb. Noack
aus Berlin

Berlin ~~1984~~
1985

Aus der II. Inneren und Infektionsabteilung
der Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. B. Stück

HYPERTONE DEHYDRATATION
VERGLEICH ZWEIER BEHANDLUNGSMETHODEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bettina Müller geb. Noack
aus Berlin

Berlin 1984

Referent: Prof. Dr. med. B. Stück
Korreferent: Priv.-Doz.Dr.H.Schachinger

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25.07.1985

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0047

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	7
II.	Iso-, hypo- und hypertone Form der Dehydratation	9
III.	Aufgabenstellung	22
IV.	Untersuchungsgut und Behandlungsmethoden	23
IV.1	Laboruntersuchungen	24
IV.2	Klinische und epidemiologische Gesichtspunkte	24
IV.3	Behandlungsmethoden Gruppe I und Gruppe II	25
V.	Ergebnisse	26
V.1	Vergleich der beiden Behandlungsregime von Gruppe I und Gruppe II	26
V.2	Klinischer Verlauf unter Berücksichtigung der Laborwerte	29
V.3	Vergleich der Säuglinge mit Krampfanfällen in Gruppe I und Gruppe II	34
V.4	Letalität	40
V.5	Nachuntersuchung	46
VI.	Diskussion	49
VII.	Zusammenfassung	58
VIII.	Literaturverzeichnis	59

I. Einleitung

Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt sind im Kindesalter und vor allem im Säuglingsalter ein häufiges und oft schnell bedrohliches Ereignis. Die normale Funktion des Körpers ist von der Konstanz seiner physiologischen Grundwerte abhängig (42). Normalerweise erfolgt die für den Körper wichtige Homöostase von Wasser und Elektrolyten durch ausgleichende Aufnahme, Speicherung und Ausscheidung, die hormonell über die Nieren (Renin-Angiotensin), die Nebennieren (Aldosteron) und Hypophyse (Adiuretin) überwacht und gesteuert wird. Hierdurch wird eine weitgehende Stabilisierung der Homöostase erreicht, d.h. die Erhaltung

- der Volumenkonstanz (Isovolämie)
- der Osmolalität (Isotonie)
- der Volumenzusammensetzung (Isoionie).

Das Körperwasser verteilt sich grundsätzlich auf zwei Flüssigkeitsräume, die sich durch eine verschiedene Zusammensetzung unterscheiden (27). Dies sind der Intrazellulärraum (IZR) mit überwiegend Kalium und Phosphat als Kationen bzw. Anionen und der Extrazellulärraum (EZR) mit überwiegend Natrium als Kationen und Chlor als Anionen.

Die extrazelluläre Flüssigkeit besteht

- 1. aus dem Plasma und
- 2. aus der interstitiellen Flüssigkeit.

Der Austausch zwischen EZR und IZR geschieht über die sie trennenden Grenzflächen (Zellmembran = Intrazellulärraum, Extrazellulärraum, Kapillarmembranen = Intrazellulärraum interstitieller Raum).

Der prozentuale Anteil des Wassers am Körpergewicht und die Verteilung des Körperwassers in den Flüssigkeitsräumen zeigt eine Altersabhängigkeit (11), (26), (27). Dabei nimmt der

prozentuale Anteil von 80 % bei der Geburt auf 60 % beim Erwachsenen ab, wobei diese Minderung vorwiegend den EZR betrifft:

	Geburt	Erwachsener
EZR	40 %	20 %
IZR	35 %	50 %

Auch der tägliche Wasserumsatz ändert sich im Laufe des Lebens erheblich in enger Korrelation mit dem durch Wachstum bedingten Energiebedarf. Kennzeichen der besonderen Situation des Säuglings und Kleinkindes sind:

- hoher Grundumsatz und Kalorienbedarf in Zusammenhang mit relativ großer Körperoberfläche und Wachstum;
- hohe insensible Wasserverluste;
- vermehrter Anfall metabolischer Produkte, für deren Ausscheidung mehr Wasser als beim Erwachsenen zur Verfügung stehen muß;
- niedriges Konzentrations- und Verdünnungsvermögen der Nieren;
- weniger angepaßtes und leistungsfähiges Puffersystem des Blutes.

II. Iso-, hypo- und hypertone Form der Dehydratation

Pathologische Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushalts unterteilt man entsprechend dem Volumen in Dehydratation (Wassermangel) und Hyperhydratation (Wasserüberschuß) und nach der Osmolalität in isotone, hypotone und hypertone Zustände (Tab. 1).

Während Hyperhydratation bis zur Wasserintoxikation sehr selten vorkommen, werden Dehydratationszustände im Säuglings- und Kleinkindesalter häufig beobachtet. Als Ursache für eine Dehydratation stehen noch heute die Durchfallserkrankungen an erster Stelle. Nach BRAUN (10) werden diese Erkrankungen in den Entwicklungsländern sogar als häufigste Todesursache im frühen Kindesalter angegeben.

Schon seit mehr als 100 Jahren sind klinische Kenntnisse gewonnen und die Wichtigkeit einer Unterteilung der verschiedenen Dehydratationsformen betont worden (31).

Vor allem auf DARROW (19), FINBERG (28 - 34) und SOTOS (37) gehen pathophysiologische Erkenntnisse über den Wasser- und Elektrolythaushalt zurück, die für die Therapie und Prognose von großer Bedeutung sind.

Zum Verständnis der Dehydratationsformen und ihrer klinischen Symptomatik sind folgende Grundvoraussetzungen nötig:

1. Das extrazelluläre und intrazelluläre Kompartiment ist, wie schon oben beschrieben, durch Zellmembranen getrennt, die nur für Wasser und wenige organische Substanzen, wie Harnstoff oder Alkohol frei permeabel sind. Für die wichtigsten osmotischen Bestandteile des EZR (Natrium, Chlor) und IZR (Kalium, Phosphat) sind die Zellmembranen praktisch impermeabel. Netto-Wasserbewegungen zwischen den Kompartimenten folgen immer dem osmotischen Gradienten.

2. Alle Veränderungen betreffen primär den EZR, der ja das "milieu intérieur" (CLAUDE BERNARD 1859) für die Körperzellen sicherstellen soll und als Puffersystem zwischen Außenwelt und Zelle dient.

3. Alle Körperflüssigkeiten sind salzhaltige Lösungen. Veränderungen, die zur Dehydratation führen, sind immer kombinierte Störungen, die sowohl das Wasser als auch darin enthaltene Elektrolyte betreffen.

4. Das Gehirn nimmt eine Sonderstellung ein. Erstens liegt es in einer geschlossenen Kapsel, die weder in stärkerem Maße eine Zellschrumpfung (Hirnexsikkose) noch Zellschwellung (Hirnödem) zuläßt und zweitens tritt beim Gehirn ein besonderer Mechanismus auf, um es vor einem hypertonen Wasserentzug zu schützen. Die Zellen des Gehirns sind in der Lage, innerhalb kurzer Zeit eigenständig die intrazelluläre Osmolalität durch Aufnahme oder intrazelluläre Freisetzung niedermolekulärer Substanzen ("idiogenic osmols") zu erhöhen, so daß das Wasser intrazellulär selbst gegenüber einem hypertonen EZR zurückgehalten werden kann. Eine Identifizierung dieser "idiogenic osmols" liegt nicht vor, man nimmt an, daß es Natrium aus dem EZR und/oder aktivierte Aminosäuren sind. Durch diesen Mechanismus kann u.U. eine stärkere Hirnschrumpfung mit der Gefahr cerebraler Blutungen, Einrisse kleiner Venen, subdurale und subarachnoidale Blutungen u.U. verhindert werden. Da die osmotischen Substanzen jedoch nur langsam eleminiert werden, besteht bei therapeutischer Flüssigkeitszufuhr in der Phase der Rehydratation die Gefahr des verstärkten Einstroms von Flüssigkeit entspechend dem osmotischen Gradienten in die Zellen und damit die Möglichkeit eines therapeutisch induzierten Hirnödems.

Geht man von diesen vier Voraussetzungen aus, wird verständlich, daß eine isotone Dehydratation, die 2/3 aller Störun-

gen ausmacht, bei der ein Flüssigkeitsverlust im EZR vorliegt, der IZR aber in seinem Wasser- und Elektrolytgehalt unverändert ist, so daß keine Netto-Wasserbewegungen stattfinden, therapeutisch wesentlich günstiger zu beeinflussen ist, als hypotone oder hypertone Zustände.

Bei hypotoner Dehydratation mit einem relativ größeren Salz- als Wasserverlust im EZR kommt es aufgrund der bestehenden normalen osmotischen Konzentration im IZR zu einer Netto-Wasserbewegung aus dem EZR in den IZR und damit zur Zellschwellung mit möglichen Zeichen des Hirnödems (Krämpfe, Koma) bei extrazellulärer Exsikkose mit der Gefahr des hypovolämischen Schocks und der Anurie.

Die hypertone Dehydratation (Neurotoxikose (49), hyperpyretische Toxikose (63, 99), Enzephaloenteritis (41), hypermotile Säuglingstoxikose (44), hyperventilatorische Toxikose (43), hypertonische Dehydratation (32), Hypernatremia (28)) stellt die schwerste und prognostisch ungünstigste Störung im Wasser- und Elektrolythaushalt dar.

Die in der Literatur angegebene Krampfinzidenz von 30 - 60 % (3), (4), (13), (28), (32), (35), (36), (51), (64), die cerebralen Schäden, im Schrifttum mit 8 - 37 % angegeben (8), (10), (25), (32), (51), (54), (57), (62), (68), (69) und eine Letalität, die früher bis zu 30 %, aber in den letzten Jahren zwischen 6 und 8 % liegt (10), (11), (12), (13), (25), (32), (45), (64), machen die hypertone Dehydratation zu einem gefürchteten Krankheitsbild, dessen therapeutische Prinzipien viel diskutiert werden.

Es liegt ein großer Wasserverlust bei nur geringem Salzverlust vor. Da die Zellmembranen für Wasser frei permeabel sind, verteilt sich der Wasserentzug auf beide Kompartimente und führt damit zu einem Anstieg der Salzkonzentration sowohl im EZR als auch im IZR.

Neben den pathophysiologischen Erkenntnissen sind Ursachen, Prädispositionen und die unterschiedlichen Symptome der Dehydratationsformen für den Kliniker von besonderer Wichtigkeit, um eine frühzeitige Diagnose stellen zu können und damit ein schnelles therapeutisches Vorgehen zu gewährleisten.

Anfang der 70-er Jahre wurden in der englischen Literatur hochkonzentrierte Elektrolytmengen bei der Ernährung junger Säuglinge als Ursache der hypertonen Dehydratation angegeben (3), (14), (15), (22), (31), (40), (50), (61), (71), (76), (77), die aber durch eine weiträumige Öffentlichkeitsarbeit über die Gefahren von hohen Salzkonzentrationen bei der Milchzufuhr stark rückläufig ist. Heute ist die häufigste Ursache für alle Dehydratationsformen eine Gastroenteritis mit Durchfall und Erbrechen (12), (23), (31). Obwohl Enteritiden sowohl alimentär als auch parenteral ausgelöst werden können, stehen die infektiösen Ursachen im Vordergrund. Die in den ersten vier Lebensmonaten häufig auftretenden E.coli-Typen und darmpathogene Viren, vorwiegend ECHO- und Rotaviren, stellen die häufigsten Erreger dar (72), (73). Keime der Salmonellen- und Shigellen-Gruppe gehören neben den obengenannten altersspezifischen Erregern zu den selteneren Auslösern der Enteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Nach BRAUN (10) wird die Pathogenese der Durchfallserkrankungen mit den Vorgängen der Wasserresorption und -sekretion durch die Darmschleimhaut erklärt, die damit den Wassergehalt im Darmlumen und in den Faezes bestimmen.

Physiologisch ergibt sich die Flüssigkeitsbilanz aus Absorption und Sekretion von Wasser und Elektrolyten, die sich im Bereich des Dünndarmepithels, der sogenannten Enterozyten vollziehen. Unter Einfluß von AMP werden beim Erwachsenen täglich 9 - 10 l Wasser und Elektrolyte in den Lieberkühnschen Krypten aktiv sezerniert, davon werden 99 % rückresorbiert und 1 % (entspricht 100 ml) gelangt in den Stuhl. Die Wasserabsorption erfolgt durch die sogenannte "Na-K-

pumpe" passiv als Folge eines osmotischen Gradienten.

Durchfallserkrankungen werden pathogenetisch durch eine gestörte Verdauungs- und Resorptionsfunktion und eine entzündliche Exsudation in den Darm erklärt. Dabei führen bakterielle Infektionen primär zur Entzündung der Darmschleimhaut (Enterotoxin, Invasion), während Virusinfektionen wahrscheinlich zunächst die funktionellen Leistungen der Darmzellen stören. Entscheidend für den Zustand des Säuglings ist die Dehydratation aufgrund des Wasser- und Elektrolytverlusts mit den dünnen Entleerungen. Durch WEIL und WALLACE (78) ist bekannt, daß diarrhoische Stühle hypoton sind, so daß profuse Durchfälle zu einem größeren Wasser- als Elektrolytverlust führen, d.h. zur Hypertonität.

FINBERG und HARRISON (28) und andere Autoren (11), (16), (23), (25), (26), (31), (33), (63), (69), (71) betonen immer wieder, daß vorwiegend Säuglinge im Alter unter einem Jahr an einer hypertonen Dehydration erkranken, da der hohe Wasserumsatz bei Unreife der renalen Funktion gerade in diesem Lebensabschnitt den Säugling gefährdet.

Bei der klinischen Aufnahme ist es von übergeordneter Bedeutung, sich durch eine genaue Anamnese und den klinischen Untersuchungsbefund einen schnellen Eindruck über den Schweregrad und die Form der Dehydratation (iso-, hypo-, hyperton) zu verschaffen und durch Laborbestimmungen eine weitere Unterstützung diagnostischer Maßnahmen zu finden, um die Therapie so schnell wie möglich beginnen zu können.

Die Bestimmung der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Chlor, Kalzium und Magnesium) orientiert über bestehende Elektrolytentgleisungen. Der Typ der Dehydration kann durch Bestimmung der Serum- bzw. Plasmaosmolalität festgelegt werden (s. Tab. 1 u. 2).

Tab. 1: Verschiedene Formen der Dehydratation
(modifiziert nach BACHMANN)

Formen der Dehydratation	EZR	IZR	Serum Osmolalität	Natrium	Erythrozyten MCHC	Erythrozyten MCV
isotone Dehydratation	Verringerung	normal	normal 275 - 295 mOsm/kg	normal 130 - 150 mmol/l	normal	normal
hypotone Dehydratation	Eingengung	Ausweitung	erniedrigt < 275 mOsm/kg	erniedrigt < 130 mmol/l	erniedrigt	erhöht
hypertone Dehydratation	relative Ausweitung	Eingengung	erhöht > 310 mOsm/kg	erhöht > 150 mmol/l	erhöht	erniedrigt

EZR = Extrazellularraum
IZR = Intrazellularraum
MCHC = mittlere HB-Konzentration in Erythrozyten
MCV = mittleres Erythrozytenvolumen

Tabelle 2 stellt den Pathomechanismus und wichtige Laborparameter dar, die prozentualen Angaben nach BRODEHL stimmen mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein.

Tab. 2: Typen der Dehydratation modifiziert nach BRODEHL

Typen der Dehydratation	Isoton	Hypoton	Hyperton
Pathomechanismus: Verluste	Salz = Wasser	Salz > Wasser	Salz < Wasser
Laborparameter; Natrium	normal (130-150 mmol/l)	erniedrigt (< 130 mmol(l)	erhöht (> 150 mmol/l
Osmolalität	normal (275-300 mOsm/l)	erniedrigt (< 275 mOsm/l)	erhöht (> 350 mOsm/l
Häufigkeit	65 %	10 %	25 %

Veränderungen von Hämoglobin und Hämatokrit geben einen Anhalt über den Grad der Exsikkose an. Zusätzlich muß der Säure-Basenhaushalt wegen der Gefahr der metabolischen Azidose durch Messung von Blut-pH, Bicarbonat und Base-Exzess beurteilt werden. Eine häufig auftretende Hyperglykämie erfordert eine Kontrolle des Blutzuckers (52), (75).

Da bei schweren enteritischen Dehydratationen eine Oligurie auftritt, ist die Bestimmung harnpflichtiger Substanzen (Harnstoff, Kreatinin) im Serum erforderlich. Entsprechend der klinischen Symptomatik, den Meßwerten und dem therapeutischen Vorgehen müssen folgende Überwachungsmaßnahmen vorgenommen werden:

- eine ständige klinische Kontrolle einschließlich Puls, Atmung, Blutdruck, Temperatur, Gewicht, Ein- und Ausfuhr;
- Laborkontrollen (bis zur Normalisierung alle 4-6 Stunden) des Säure-Basen-Status, der Serumelektrolyte, Serumharnstoff, Hämatokrit und Hämoglobin und des Blutzuckers.

Tabelle 3 stellt den Grad der Dehydratation mit den entsprechenden klinischen Untersuchungsbefunden dar. Häufig kann der Gewichtsverlust vor Krankenhausaufnahme nicht angegeben werden, so daß anhand klinischer Symptome auf die Schwere der Dehydratation geschlossen werden muß.

FINBERG (32), WALKER-SMITH et al. (79) gehen davon aus, daß ein kritisches Stadium erreicht wird, wenn ein Flüssigkeitsvolumen von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb kurzer Zeit verloren geht. Bei 15 % wird die Grenze dessen erreicht, was noch mit dem Leben vereinbar ist.

Eine Darstellung klinischer Untersuchungsbefunde wird in Tabelle 4 wiedergegeben.

Bei der isotonen Dehydratation mit einem auf den EZR beschränkten Flüssigkeitsverlust stehen die Symptome der ex-

trazellulären Dehydratation (Turgorverlust, eingesunkene Bulbi u.a.) und der Hypovolämie mit möglichen cerebralen Symptomen wie Lethargie und Apathie im Vordergrund. Die hypotone Dehydratation zeigt ausgeprägte Zeichen des extrazellulären Verlustes, zu denen weitere Symptome wie Krämpfe und Koma durch Netto-Wasserbewegungen in den IZR hinzukommen können, bei der hypertonen Dehydratation überwiegen cerebrale Symptome. Zeichen der extrazellulären Exsikkose (Haut, Kreislauf) sind je nach Schweregrad der Erkrankung mehr oder weniger stark ausgeprägt.

Tab. 3: Stadien der Dehydratation (nach WALKER-SMITH und BACHMANN)

Stadien der Dehydratation	prozentualer Gewichtsverlust	Wasserdefizit	Klinische Erscheinungen
leichte Dehydratation	< 5 %	etwa 50 ml/kg/KG	mäßiger Turgorverlust der Haut, etwas eingesunkene Fontanelle, tiefliegende Augen, Oligurie
mittelschwere Dehydratation	5 - 10 %	etwa 100 ml/kg/KG	starker Turgorverlust der Haut (stehende Hautfalten) und der Gewebe, deutlich eingesunkene Fontanelle und stark halonierte Augen, verminderter Bulbusdruck, Unruh oder Apathie, zeitweise Oligurie bis Anurie
schwere Dehydratation	> 10 %	etwa 150 ml/kg/KG	zusätzlich zum Vorherigen: periphere Vasokonstriktion (kühle Extremitäten und Akrozyanose) manchmal Hyperpyrexie

Tab. 4: Klinische Symptome der iso-, hypo- und hypertonen Dehydratation, modifiziert nach BRODEHL

Klinische Symptome	Isoton	Hypoton	Hyperton
Hautturgor	reduziert	stark reduziert	teigig
Hauttemperatur	kühl	kalt, marmoriert	warm
Schleimhaut	trocken	trocken, borkig	leicht trocken
Herzfrequenz	tachykard	hochgradig tachykard	wenig beschleunigt
Puls	weich	kaum fühlbar	fast normal
Blutdruck	erniedrigt	stark erniedrigt	zunächst normal
ZNS	Lethargie	Koma, Krämpfe	Unruhe, Irritabilität, Rigor, Meningismus, Krämpfe

Nach Kenntnis des Schweregrades der Dehydratation, der Dehydratationsform (iso-, hypo-, hyperton) und möglicher Störungen im Säure-Basenhaushalt ist eine parenterale Therapie unter folgenden Bedingungen indiziert, wenn:

- die Dehydratation schwer (> 10 % des Körpergewichts) ist;
- oraler Flüssigkeitsersatz durch Erbrechen nur ungenügend ausgeglichen werden kann;
- die Gefahr einer Kreislaufinsuffizienz mit Schock droht oder eingetreten ist (Resorptionsbeeinträchtigung im Schock, Magen-Darmatonien mit Gefahr des paralytischen Ileus);
- erforderliche Flüssigkeitsmenge über 1,5 - 2 l pro Tag liegt.

Je nach Dehydratationsform werden unterschiedliche Behandlungsregime vorgenommen.

Grundsätzlich ist die vordringlichste Maßnahme der Ausgleich des errechneten oder klinisch vermuteten Flüssigkeitsdefizits. Dieser setzt sich aus Basisbedarf (Perspiratio insensibilis, renaler Wasserbedarf) und Ergänzungsbedarf (zurückliegende und fortbestehende Verluste) zusammen.

Dieses Vorgehen wird ergänzt durch spezielle Behandlungsmaßnahmen, die davon abhängig sind, ob es sich um eine iso-, hypo- oder hypertone Dehydratation handelt. Während bei der isotonen und hypotonen Dehydratation in den einzelnen Kliniken keine grundsätzlichen Unterschiede in der Behandlungsmethode auftreten, bestehen bei der hypertonen Dehydratation unterschiedliche Auffassungen.

Bei isotoner Dehydratation, die durch Wasserverluste bei normaler Serumelektrolytkonzentration gekennzeichnet ist, geht man nach folgendem Schema vor:

1. Flüssigkeitsberechnung
   a) Basisbedarf
   b) Defizitausgleich

2. Berechnung des Elektrolytbedarfs
   a) Erhaltungsbedarf
   b) mögliche Verluste nach Dehydratation

3. Azidoseausgleich bei bestehendem Schock.

Dabei wird der Basisbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeglichen und das Flüssigkeitsdefizit je nach Schweregrad der Dehydratation innerhalb von 24 - 48 Stunden substituiert. Hierfür werden 0,9 %-ige NaCL-Lösung oder 5 %-ige Glukoselösung verwendet, die durch sogenannte akzessorische Lösungen (Kaliumchlorid (7,5 %-ig), Natriumbicarbonat

(8,4 %-ig)) ergänzt werden. Entsprechend den Laborparametern wird in der Rehydrierungsphase eine gezielte Elektrolytherapie vorgenommen.

Eine Therapie der hypotonen Dehydratation erfolgt nach den für isotone Dehydratationen aufgeführten Behandlungsprinzipien. Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß es zu einem erhöhten Elektrolytdefizit mit überwiegenden Natriumverlusten gekommen ist, und durch Einstrom von Wasser in den IZR die Gefahr des Schocks mit metabolischer Azidose häufiger auftreten kann. Nach BACHMANN (4), (5) wird neben dem täglichen Natriumbedarf der zusätzliche Natriumverlust nach folgender Formel berechnet:

135 - gemessener Natriumkonzentration x 0,6 x kg. Als Ziel gilt die langsame Wiederherstellung einer normalen Natriumkonzentration im Serum (in Form 0,9 %-iger NaCl-Lösung und als 8,48 %-ige Natriumbicarbonatlösung/l) innerhalb mehrerer Tage. Nur beim Auftreten von Krampfanfällen (meist bei Natriumwerten unter 120 mmol/l) muß eine schnellere Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum (3 %-ige NaCl-Lösung) angestrebt werden.

Die hypertone Dehydratation stellt (aufgrund der schlechten Prognose s.o.) die schwerste Form einer Entgleisung im Wasser- und Elektrolythaushalt dar.

Zahlreiche Autoren haben sich mit einer Verbesserung der Behandlung dieses Krankheitsbildes befaßt (7), (12), (13), (15), (19), (21), (23), (24), (25), (29), (31), (32), (33).

Heute noch empfohlene Therapievorschläge beruhen auf der Vorstellung, durch langsame Zufuhr hypotoner Lösungen (7), (34), (63), im Extremfall reine Glukoselösung (13), und Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits, erst nach 36 - 48 Stunden die Osmolalität langsam zu senken, um damit Hirnödeme mit Krampfanfällen in der Rehydrierungsphase zu vermeiden und

damit die Prognose zu verbessern.

Da bei diesen Behandlungsregimen durch die fortbestehende Dehydratation eine Korrektur der osmotischen Homöostase über die Nieren nicht möglich ist, kommt es in dieser Phase zur Oligurie bis hin zur Anurie und deren Folgen, wie Nierenvenen- und Sinusthrombosen, arterielle Embolien, Tubulus- und Papillennekrosen (1), (4), (6), (7), (18), (20), (31), (32), (33), (36), (51), (57), (68), (74). Außerdem besteht durch das Volumendefizit die Gefahr der Zellschrumpfung. FINBERG (30), MACAULY et al. (51) stellten durch klinische und experimentelle Untersuchungen fest, daß cerebrale Hämorrhagien, subdurale Hämatome und Ventrikelblutungen durch Schrumpfung exsikkierter Gehirnzellen verursacht werden. Pathophysiologisch bedeutsam ist dabei, daß es zu einer Senkung des intracerebralen Drucks kommt, während der arterielle Druck gleich bleibt. Dies führt zur Dilatation der cerebralen Gefäße mit gelegentlicher Rupturierung. Diese sekundären Organschäden am ZNS und Nieren stellen z.T. die Ursachen für die noch immer erhebliche Letalität der hypertonen Dehydratation dar. Um diese Komplikationen zu vermeiden, wurden von HOSAN (37), HABEL und SIMPSON (35), HIRSCHHORN et al. (36) unter Berücksichtigung pathophysiologischer und klinischer Erkenntnisse heute allgemeingültige Behandlungsrichtlinien erarbeitet. Sie beruhen darauf

1. durch rasche Flüssigkeitszufuhr, d.h. schnelle Auffüllung des EZR und des Kreislaufes, eine frühzeitige Eigenregulation der allgemeinen Stoffwechselentgleisung über die Nieren zu gewährleisten;

2. durch langsame Senkung der Osmolalität im EZR einen Flüssigkeitseinstrom entsprechend dem osmotischen Gradienten in das Hirngewebe und damit die Gefahr eines therapeutisch induzierten Hirnödems mit Krämpfen in der Rehydrierungsphase zu verhindern.

Geht man von diesen beiden Leitlinien aus, muß bei einem schnellen Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits trotz erhöhter Natriumkonzentration im Serum, der Natriumgehalt der Infusionslösung hoch sein (100 - 120 mval/l = 20 - 30 mval/kg/24 Std.), um große Differenzen in der Osmolalität zwischen Liquor und Serum zu vermeiden.

Durch die erhöhte Natriumzufuhr kann bereits in der Anfangsphase schneller infundiert und so eine bestehende Kreislaufinsuffizienz rascher behoben werden. Dies hat zur Folge, daß bald eine normale Diurese eintritt, metabolische Azidosen schneller korrigiert werden und daß diese Patienten seltener Konvulsionen zeigen und somit weniger häufig neurologische Dauerschäden zu erwarten sind.

Die Prognose hypertoner Dehydratation ist auch heute noch mit Vorsicht zu stellen. Dennoch muß man davon ausgehen, daß der Prophylaxe, der durch das Hirnödem ausgelösten Krämpfe eine wesentliche Bedeutung für die Defektheilung zukommt und eine frühzeitige, unter intensivmedizinischen Bedingungen ablaufende Behandlung, einen positiven Einfluß auf die Prognose hat.

III. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, durch den Vergleich zweier Kollektive, die mit den Zeichen einer hypertonen Dehydratation in die Klinik kamen und die nach unterschiedlichen Therapiemethoden behandelt wurden, Aussagen über die Prognose der hypertonen Dehydratation machen zu können.

Grundsätzliche Unterschiede in der Behandlung beider Gruppen bestanden darin, daß

1. bei der Gruppe I die Flüssigkeitszufuhr langsam und mit hypotonen Elektrolytlösungen erfolgte, während

2. bei Gruppe II eine rasche Flüssigkeitssubstitution mit hohen Elektrolytgaben erfolgte.

Beide Gruppen wurden im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf verglichen und durch anschließende allgemeine und spezielle neurologische Untersuchungen versucht, Erkenntnisse über Defektheilung und Abhängigkeit von der Therapie zu gewinnen.

IV. Untersuchungsgut und Behandlungsmethoden

Es wurden zwei Gruppen von Säuglingen mit den Kriterien einer hypertonen Dehydratation (Serumosmolalität 350 mOsm/l und Serum-Na 150 mval/l), die in der Rudolf-Virchow-Kinderklinik betreut wurden, verglichen:

57 Säuglinge zwischen 1971 und 1975 (Gr. I)
40 Säuglinge zwischen 1976 und 1980 (Gr. II).

Als Maß für die Vergleichbarkeit beider Gruppen dienten die in Tabelle 5 festgelegten Kriterien, die sich nicht statistisch signifikant unterschieden.

Tab. 5: Vergleichbarkeit der Gruppen I und II (überprüft mit Wilcoxon-Test für zwei unverbundene Stichproben)

Merkmal	Gruppe I 1971 - 1975 n = 57	Gruppe II 1976 - 1980 n = 40	Irrtumswahrscheinlichkeit
Alter/Monate	6,6 ± 0,64	6,77 ± 0,88	$p > 0,4$
Größe/cm	67,39 ± 1,47	65,75 ± 1,58	$p > 0,2$
Gewicht/kg	6,51 ± 0,31	6,2 ± 0,33	$p > 0,25$
Gewichtsverlust/% *	9,54 ± 0,45	11,28 ± 0,52	$p < 0,01$ %
Osmo/mOsm/kg	369,01 ± 3,09	367,5 ± 4,24	$p > 0,35$
Na/mval/l	154,61 ± 1,3	158,425 ± 1,73	$p < 0,05$
Aufenthaltsdauer am 1. Tag/h	10,87 ± 0,72	11,237 ± 0,994	$p > 0,35$

* Der Gewichtsverlust wurde entweder nach Gewichtsangaben der Eltern aus der jüngsten Zeit vor Beginn der Erkrankung oder nach dem erreichten stady-state-Gewicht im ödemfreien Stadium nach erfolgter Therapie (d.h. 2 Tage nach beendeter parenteraler Therapie) ermittelt.

IV.1 Laboruntersuchungen

Die Überwachung der Patienten erfolgte in der Akutphase unter Intensivbedingungen mit kontinuierlicher Beobachtung, Monitorüberwachung und Messung von Puls, Atmung, Blutdruck und Temperatur.

Alle 4 - 6 Stunden wurden folgende Laborwerte kontrolliert:

- Serum: Osmolalität, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Harnstoff, Gesamteiweiß, Blutzucker, Blutgasanalyse .

- Urin: Osmolalität, Na, K, Cl, Multistix.

Setzte nach 5 - 6 Stunden keine ausreichende Diurese ein, so wurde sie z. T. mit 0,5 mg/kg Furosemid unterstützt.

Eine Sedierung oder Krampfprophylaxe wurde nicht vorgenommen.

IV.2 Klinische und epidemiologische Gesichtspunkte

In beiden Gruppen erkrankten die Patienten schlagartig aus voller Gesundheit. Die durchschnittliche Krankheitsdauer von der stationären Aufnahme betrug in Gruppe I vier Tage und in Gruppe II 3,3 Tage. Anamnestisch verlief das Krankheitsbild als akute Gastroenteritis mit folgenden Symptomen:

Durchfall 77 %, Erbrechen 65 %, verschlechtertes Trinkverhalten 57 %, normales Trinkverhalten 13 %, Nahrungsverweigerung 12 % und Fieber 65 %. Bei der Aufnahmeuntersuchung hatten 90 % der Säuglinge Zeichen der ausgeprägten Exsikkose mit eingesunkener Fontanelle und deutlichem Turgorverlust der Haut. Das Sensorium war in 50 % der Fälle getrübt, Zeichen der Kreislaufinsuffizienz mit kühlen und blassen Extremitäten bestanden bei 80 % der erkrankten Säuglinge.

Bei der Aufnahme hatten 90 % der Patienten beider Gruppen Temperaturen über 38,5 Grad. Es ist auffällig, daß etwa bei einem Drittel der schwererkrankten Säuglinge das begleitende Fieber nicht bemerkt wurde, eine in 20 % der Fälle noch ausreichend durchblutete Peripherie und gutes Trinkverhalten in 13 % der Fälle zur Unterschätzung des Krankheitsbildes beitragen können (HIRSCHHORN (36)).

IV.3 Behandlungsmethoden Gruppe I und Gruppe II

Von 1971 bis 1975 wurden 57 Säuglinge mit hypertoner Dehydratation nach einem modifizierten Therapieschema mit langsamer Flüssigkeitszufuhr hypotoner Elektrolytlösungen behandelt. Die durchschnittliche Flüssigkeitsmenge betrug 212 ml/kg/Tag, bei einem Anteil von freiem Wasser von 87,8 ml/kg/Tag und einem Na-Angebot von 12,8 mval/kg/Tag. Unter Berücksichtigung neuer pathophysiologischer und therapeutischer Erkenntnisse durch HOGAN et al. (37), HABEL und SIMPSON (35) wurde eine Behandlungsrichtlinie von LAUTNER unter Mitarbeit von SCHMITZ in der Kinderklinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses erarbeitet (48), die durch eine rasche Rehydrierung bei hohem Elektrolytangebot gekennzeichnet ist. Hierbei lag das Na-Angebot bei 28,8 mval/kg/Tag, die H_2O-Zufuhr bei 300 ml/kg/Tag und das Angebot an freiem Wasser bei 71 ml/kg/Tag.

V. Ergebnisse

V.1 Vergleich der beiden Behandlungsregime von Gruppe I und Gruppe II

Durch Gegenüberstellung der in Tab. 6 aufgeführten Flüssigkeiten, Elektrolytmengen und das Kalorienangebot pro kg und Std. erkennt man, daß die Gesamtflüssigkeitszufuhr und das Na-, K-, und Cl- Angebot in Gr. II signifikant höher als in Gr. I ist. Rechnet man die Na- und Cl- Zufuhr während der mittleren Aufenthaltsdauer beider Gruppen am ersten Krankenhaustag auf die Gesamtflüssigkeitszufuhr in dieser Zeit um, so ergibt sich eine Natriumkonzentration von 74,15 mval/l in Gr. I und 100,7 mval/l in Gr. II. Da Natrium vorwiegend als Kochsalz und Kalium als Kaliumchlorid infundiert wurden, ist der Chloridanteil im substituierten Wasser am ersten Tag mit 66,4 mval/l in Gr. II sogar drei Mal höher als der Chloridgehalt in Gr. I mit 21,3 mval/l. Die am dritten und vierten Behandlungstag scheinbar wieder zunehmende Gesamtflüssigkeits- und Elektrolytmenge ergibt sich aus der Tatsache, daß die Gruppe der zu diesem Zeitpunkt noch bilanzierten Kinder besonders schwer erkrankt war und laufende Verluste weiter ergänzt werden mußten.

Mit der erhöhten Gesamtflüssigkeitszufuhr war am zweiten und dritten Behandlungstag eine signifikant höhere Kalorienzufuhr in Gr. II möglich, die aber mit Werten von 44 Kal/kg/Tag immer noch deutlich unter dem Minimalbedarf der Säuglinge in diesem Alter lag.

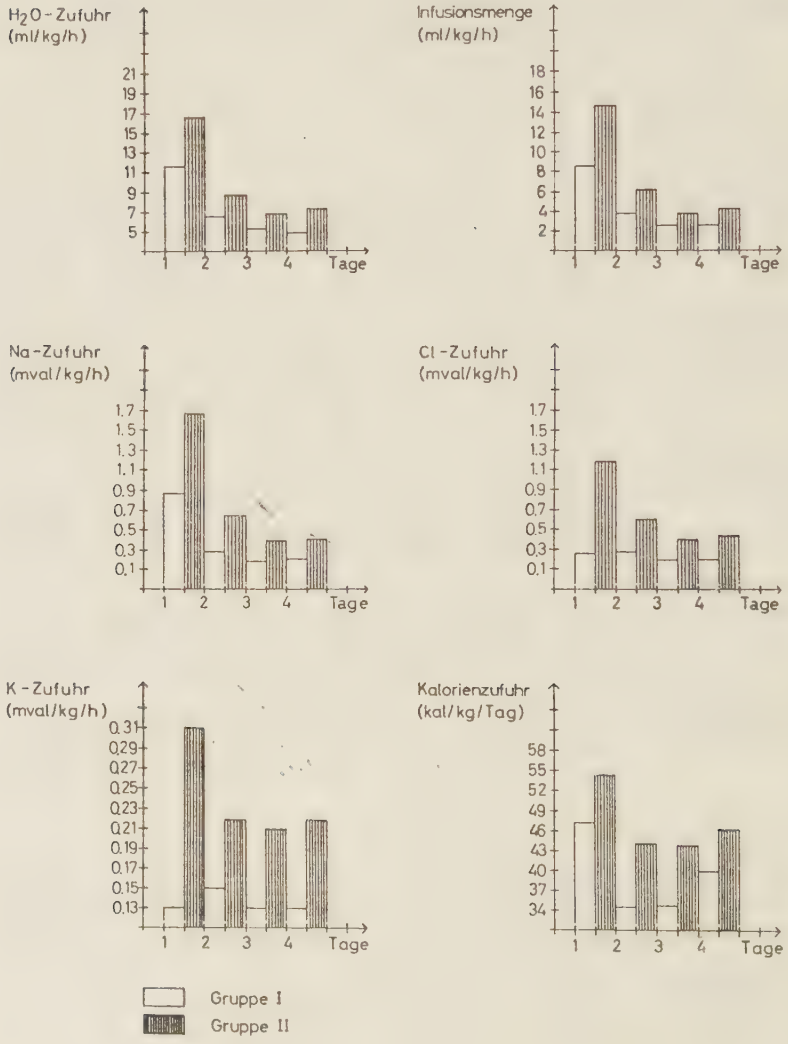
Die mit Therapiebeginn der Infusionslösung zugesetzte Kaliumkonzentration lag mit 0,31 mval/kg/h in Gr. II deutlich über der zugeführten Kaliumkonzentration in Gr. I. Hyperkaliämien traten in keinem Fall auf. In 25 % der Fälle in Gr. II wurden am zweiten Behandlungstag sogar K- Werte von 3,5 mval/l im Serum gemessen.

Die zum Ausgleich der Azidose benötigte Bicarbonatmenge unterschied sich in beiden Gruppen nicht und entsprach ziemlich genau der rechnerisch zum einmaligen Ausgleich der anfänglich bestehenden Azidose bestimmbaren Dosis.

Tab. 6: Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienzufuhr von Gruppe I und Gruppe II

		Gruppe I	n	Gruppe II	n	p
H_2O-Zufuhr (ml/kg/h)	1. Tag	11,6 ± 0,6	55	16,7 ± 0,9	40	0,001
	2. Tag	6,5 ± 0,3	55	8,8 ± 0,4	40	0,001
	3. Tag	5,4 ± 0,3	43	6,9 ± 0,3	30	0,02
	4. Tag	5,1 ± 0,3	21	7,4 ± 0,4	11	0,01
Infusionsmenge (ml/kg/h)	1. Tag	8,5 ± 0,5	56	14,6 ± 0,8	40	0,001
	2. Tag	3,9 ± 0,3	54	6,2 ± 0,4	40	0,001
	3. Tag	2,5 ± 0,3	42	3,7 ± 0,4	30	0,05
	4. Tag	2,4 ± 0,4	20	4,2 ± 0,6	11	0,0125
Na-Zufuhr (mval/kg/h)	1. Tag	0,87 ± 0,04	56	1,67 ± 0,12	40	0,001
	2. Tag	0,27 ± 0,03	55	0,63 ± 0,04	40	0,001
	3. Tag	0,18 ± 0,02	42	0,38 ± 0,03	25	0,001
	4. Tag	0,19 ± 0,02	21	0,39 ± 0,03	10	0,001
Cl-Zufuhr (mval/kg/h)	1. Tag	0,24 ± 0,07	56	1,15 ± 0,1	40	0,001
	2. Tag	0,25 ± 0,04	54	0,57 ± 0,03	40	0,001
	3. Tag	0,19 ± 0,03	42	0,44 ± 0,03	25	0,001
	4. Tag	0,19 ± 0,03	20	0,44 ± 0,05	10	0,005
K-Zufuhr (mval/kg/h)	1. Tag	0,13 ± 0,03	54	0,31 ± 0,05	40	0,005
	2. Tag	0,15 ± 0,01	54	0,22 ± 0,01	40	0,0025
	3. Tag	0,13 ± 0,01	39	0,21 ± 0	25	0,0025
	4. Tag	0,13 ± 0	21	0,22 ± 0	10	0,0025
Kalorienzufuhr (kal/kg/Tag)	1. Tag	47,0 ± 4	56	54,1 ± 5,5	40	0,1
	2. Tag	34,5 ± 2,5	54	44,1 ± 2,8	40	0,01
	3. Tag	34,7 ± 2,4	42	43,8 ± 3,2	26	0,025
	4. Tag	39,9 ± 3,6	21	46,2 ± 5,5	10	0,15
HCO_3-Zufuhr (mval/kg)	1. Tag	5,46 ± 0,4	55	5,80 ± 0,5	40	0,05

Abb. 1: Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienzufuhr von Gruppe I und Gruppe II



V.2 Klinischer Verlauf unter Berücksichtigung der Laborwerte

In Tabelle 7 werden die Laborwerte der ersten vier Krankenhaustage von Gr. I und Gr. II aufgeführt.

Die Osmolalität konnte in beiden Gruppen in den ersten 24 Stunden durchschnittlich um 1,78 mOsm/kg/h (Gr. I) bzw. 1,73 mOsm/kg/h (Gr. II) gesenkt werden, am darauffolgenden Tag um weitere 1,1 mOsm/h (Gr. I) bzw. 1,0 mOsm/h (Gr. II) bis zur durchschnittlichen Normalisierung (Osmolalität $\leq$ 310 mOsm/l) nach 38,8 $\pm$ 2,7 h (Gr. I) und 38,8 $\pm$ 2,5 h (Gr. II).

Auch die Na-Konzentrationen im Serum verringerten sich in beiden Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich, in der ersten 24-Stunden-Periode um 0,35 mval/h (Gr. I) bzw. 0,4 mval/h (Gr. II), am zweiten Behandlungstag um weitere 0,21 mval/h (Gr. I) bzw. 0,25 mval/h (Gr. II). Trotz der unterschiedlich hohen Cl-Zufuhr kam es in beiden Gruppen am dritten Behandlungstag zu einem gleichmäßigen Rückgang der Serumkonzentrationen in den Normbereich.

Der Säure-Basen-Haushalt war bei allen Säuglingen, was die Azidose anbetrifft, innerhalb von 24 Stunden ausgeglichen. In Gr. I traten gelegentlich iatrogene Alkalosen auf, so daß bei der Behandlung der Gr. II eine eher restriktive Haltung gegenüber der Pufferbehandlung eingenommen wurde. Die im Mittel in Gr. I auf 155 mg/dl und in Gr. II auf 182,6 mg/dl erhöhten Blutzuckerspiegel bei Beginn der Behandlung waren ohne Insulinzufuhr am zweiten Behandlungstag auf 79,9 mg/dl bzw. 125,7 mg/dl abgefallen. Der noch leicht erhöhte Wert in Gr. II ist durch die mit der erhöhten Infusionsgeschwindigkeit verbundenen vermehrte Kohlehydratzufuhr bedingt.

Die Harnstoff-N-Werte waren in beiden Gruppen bereits vom zweiten Behandlungstag an deutlich rückläufig und lagen in

Gr. I am vierten Tag und in Gr. II am dritten Tag im Normbereich.

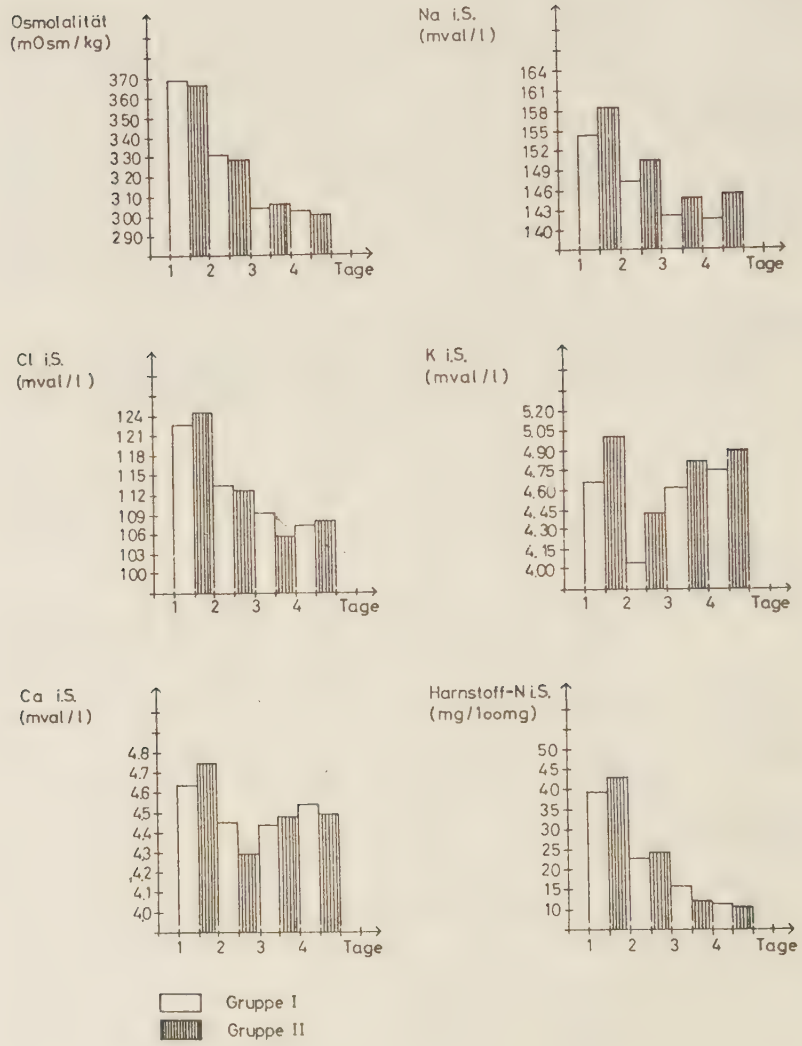
Eine kontinuierliche Urinproduktion setzte in beiden Gruppen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn ein. In Gr. I war eine Bestimmung der genauen Latenzzeit bis zum Diuresebeginn retrospektiv nicht mehr möglich. Das durchschnittliche Diuresevolumen betrug bei 15 auswertbaren Krankengeschichten 1,48 ± 0,22 ml/kg/h. In Gr. II lag die Urinproduktion in den ersten 24 Stunden von 34 auswertbaren Krankengeschichten bei 2,62 ± 0,28 ml/kg/h. Unter Berücksichtigung aller 40 Patienten setzte die Diurese durchschnittlich nach 5,8 ± 2,1 Stunden ein.

Das bei den meisten Patienten festgestellte hohe Fieber sank in den meisten Fällen nach Ausgleich der Azidose und Diuresebeginn innerhalb der ersten 24 Stunden unter 37,5°C ab.

Tab. 7: Gegenüberstellung der Laborwerte von Gruppe I und Gruppe II

		Gruppe I	n	Gruppe II	n
Osmolalität (mOsm/kg) im Serum	1. Tag	369,0 ± 3,1	57	367,5 ± 4,2	40
	2. Tag	331,0 ± 5,1	57	329,2 ± 3,8	37
	3. Tag	304,2 ± 5,8	55	306,7 ± 1,9	37
	4. Tag	301,8 ± 0,9	54	301,1 ± 0,8	40
Serum-Na (mval/l)	1. Tag	154,6 ± 1,3	57	158,4 ± 1,7	40
	2. Tag	147,5 ± 1,3	55	150,5 ± 1,2	40
	3. Tag	142,3 ± 0,9	44	144,8 ± 0,7	31
	4. Tag	141,9 ± 1,1	22	145,6 ± 1,2	11
Serum-Cl (mval/l)	1. Tag	122,8 ± 1,6	50	124,2 ± 2,1	40
	2. Tag	113,7 ± 1,3	52	113,1 ± 1,2	40
	3. Tag	109,3 ± 1	44	105,8 ± 0,9	31
	4. Tag	107,1 ± 1,5	21	107,7 ± 1,6	11
Serum-K (mval/l)	1. Tag	4,66 ± 0,1	55	5,04 ± 0,18	40
	2. Tag	4,05 ± 0	53	4,41 ± 0,13	40
	3. Tag	4,62 ± 0,1	44	4,83 ± 0,11	31
	4. Tag	4,75 ± 0,14	22	4,92 ± 0,14	11
Serum-Ca (mval/l)	1. Tag	4,63 ± 0,1	37	4,74 ± 0,1	28
	2. Tag	4,47 ± 0	46	4,29 ± 0,08	37
	3. Tag	4,44 ± 0,1	30	4,47 ± 0,08	24
	4. Tag	4,53 ± 0,1	18	4,48 ± 0,1	9
Serum-Harnstoff-N (mg/100 ml)	1. Tag	39,7 ± 2,3	50	42,3 ± 4	40
	2. Tag	23,4 ± 2	56	24,3 ± 3,3	40
	3. Tag	15,6 ± 1,5	55	11,8 ± 0,8	40
	4. Tag	11,6 ± 0,7	55	10,5 ± 0,3	40
Blut-pH	1. Tag	7,26 ± 0	53	7,22 ± 0	36
	2. Tag	7,42 ± 0	27	7,45 ± 0,1	12
Base-Exzess (mval)	1. Tag	- 14,2 ± 0,55	53	- 14,7 ± 0,95	36
	2. Tag	- 1,83 ± 0,57	27	0 ± 2,9	12
Blutzucker (mg/100 ml)	1. Tag	155,9 ±11,4	37	182,6 ±19,1	31
	2. Tag	79,9 ± 5,9	9	125,7 ±21,9	17
Hb im Blut (g/100 ml)	1. Tag	nicht gemessen		14,01 ± 0,7	25
	2. Tag			11,24 ± 0,52	23
HK im Blut (%)	1. Tag	nicht gemessen		39,8 ± 2,4	25
	2. Tag			30,4 ± 1,2	21

Abb. 2: Gegenüberstellung der Laborwerte von Gruppe I und Gruppe II



Der als Maß für die Schwere der Dehydratation ermittelte Gewichtsverlust und der Gewichtsverlauf wird in Tabelle 8 wiedergegeben.

Der Gewichtsverlust wurde entweder nach Gewichtsangaben der Eltern oder nach erreichtem stady-state-Gewicht im ödemfreien Stadium nach erfolgter Therapie ermittelt.

Der Gewichtsverlust betrug in Gr. I 9,69 ± 0,45 % (4-18 %), in Gr. II lag er bei 11,28 ± 0,52 %. Die mittlere prozentuale Gewichtszunahme lag bei Gr. II lediglich am zweiten Behandlungstag signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Außer geringfügigen passageren Lidödemen wurden in beiden Kollektiven keine stärkeren Wasseransammlungen in den Geweben beobachtet.

Tab. 8: Prozentualer Gewichtsverlauf der ersten 8 Behandlungstage

	Gruppe I	n	Gruppe II	n	p
1.Behandlungstag	90,31 ± 0,48	53	88,725± 0,52	40	0,025
2.Behandlungstag	96,51 ± 0,52	49	98,19 ± 0,57	40	0,025
3.Behandlungstag	98,94 ± 0,47	46	99,63 ± 0,5	40	0,05
4.Behandlungstag	99,96 ± 0,23	48	99,28 ± 0,44	40	0,05
5.Behandlungstag	100,04 ± 0,26	51	98,82 ± 0,43	39	0,02
6.Behandlungstag	99,88 ± 0,29	50	97,69 ± 0,92	39	0,02
7.Behandlungstag	99,71 ± 0,39	49	97,71 ± 0,55	31	0,02
8.Behandlungstag	100,22 ± 0,43	50	98,3 ± 0,55	37	0,005

Die durchschnittliche Infusionsdauer betrug in Gr. I 3,82 ± 1,83 Tage und in Gr. II 3,63 ± 1,32 Tage. Durch den vorsichtigen Nahrungsaufbau lag die Zeit bis zur vollen, dem Alter entsprechenden kalorischen Ernährung in Gr. I bei 13,98 ± 0,67 Tagen und in Gr. II bei 13,32 ± 0,75 Tagen.

V.3 Vergleich der Säuglinge mit Krampfanfällen in Gruppe I und Gruppe II (s. Tabelle 8)

In Gruppe I traten bei 14 von 57 Patienten Krampfanfälle auf. Dies entspricht einer Krampfinzidenz von 25 %. In zwei Fällen wurden mehrere Krämpfe schon vor Krankenhausaufnahme beobachtet, dies entspricht einer Krampfinzidenz von 4 %.

Im ersten Fall, L.R. (Krankenaktennummer: 5963/71) waren die Krämpfe schon zu Hause aufgetreten. Der Patient kam im moribunden Zustand mit den Zeichen einer schweren Toxikose zur Aufnahme und verstarb acht Stunden nach Therapiebeginn im Krankenhaus (s. Letalität Fall 1).

Im zweiten Fall, D.N. (Krankenaktennummer: 2039/74) hatte das Kind auf dem Weg ins Krankenhaus gekrampft und kam krampfbereit und ebenfalls in moribundem Zustand zur Aufnahme. Es bestand eine schwere Kochsalzintoxikation bei Serumwerten von 193 mval/l für Natrium und einer Osmolalität von 440 mOsm/kg. Trotz einer sofort einsetzenden Therapie konnte der Zustand des Kindes nicht verbessert werden und es verstarb am vierten Behandlungstag (s. Letalität Fall 3).

Die übrigen 12 Patienten waren vor Beginn der Erkrankung neurologisch nicht auffällig gewesen, und die aufgetretenen Krämpfe standen in dem zu erwartenden zeitlichen Zusammenhang zur Therapie, die Krampfinzidenz beträgt hier 21 %.

Die Krämpfe traten erstmalig innerhalb von 24 - 48 Stunden auf. Bei sieben Säuglingen wurden Krampfanfälle in den ersten 24 Stunden beobachtet, bei den übrigen fünf Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn. Acht Patienten hatten nur einen Krampfanfall, vier Patienten multiple Anfälle. Die abgeleiteten EEGs waren bei neun Kindern normal mit altersentsprechender Grundaktivität, bei einem Kind wurde kein EEG abgeleitet. Bei den beiden übrigen Patienten zeigten die EEGs anfänglich deutliche Allgemeinveränderungen

ohne sicheren Anhalt für erhöhte Anfallsbereitschaft oder Herdbefund. Die Kontroll-EEGs vor der Entlassung entsprachen der Altersnorm. Die bei 11 Säuglingen durchgeführten Lumbalpunktionen ergaben in keinem Fall einen pathologischen Befund.

Alle Kinder waren bei der Entlassung neurologisch unauffällig. In Gruppe II traten bei 7 von 40 Patienten Krampfanfälle auf. Dies entspricht einer Krampfinzidenz von 17,5 %.

In zwei Fällen traten Krampfanfälle schon vor der stationären Aufnahme auf (Krampfinzidenz 5 %).

Im ersten Fall, M.B. (Krankenaktennummer: 897/80) wurde am Aufnahmetag beim Hausarzt ein einziger Krampfanfall beobachtet, in der Aufnahme bestand keine erhöhte Krampfbereitschaft. Am zweiten und dritten Behandlungstag traten bei diesem Patienten kurzfristig jeweils ein einziger Krampfanfall auf. Das daraufhin abgeleitete EEG zeigte eine leichte Allgemeinveränderung mit diffuser, vorwiegend rhythmischer und hochamplitudiger Verlangsamung. Da das Kontroll-EEG eine rasche Besserung zeigte, wurden die anfänglichen Veränderungen als "passagere, funktionelle Störung (z.B. Hirnödem)" bewertet.

Im zweiten Fall, M.K. (Krankenaktennummer: 3046/77) war das Kind fünf Tage vor Aufnahme mit Durchfall erkrankt und hatte von der Mutter Heilnahrung bekommen. Am Aufnahmetag kam es zu Hause zu multiplen Krämpfen, die über zwei Stunden andauerten, ehe die Mutter das Kind ins Krankenhaus brachte. Auch in der Aufnahme kam es zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen. Trotz sedierender Maßnahmen kam es nur kurzfristig zum Stillstand der Krämpfe; trotz massiver antikonvulsiver Therapie mit unterschiedlichen Medikamenten gelang es in den ersten beiden Wochen kaum, die Anfallshäufigkeit und Schwere zu beeinflussen. In wiederholten Lumbal-

und Fontanellenpunktionen war ein deutlich erhöhter Proteingehalt (34 mg%) im Liquor nachzuweisen; Erreger konnten nicht angezüchtet werden. In der dritten Krankheitswoche entwickelte sich im EEG das Bild einer schweren Hypsarrhythmie, als Ursache wurde ein schwerer diffuser organischer Hirnschaden angesehen. Auch bei sofortiger ACTH-Dexamethason(R)- und Rivotril(R)- Therapie kam es zu keiner Befundbesserung. Fünf Monate nach Aufnahme kam es zu einer weiteren Verschlechterung der Kontroll-EEGs mit den Zeichen eines erhöhten Hirndrucks, im Echo-EG zeigte sich eine beginnende Erweiterung der Seitenventrikel, ein daraufhin angefertigtes Computertomogramm zeigte einen deutlichen Hydrocephalus internus und externus. Nach über siebenmonatigem Krankenhausaufenthalt wurde das Kind in ein Pflegeheim zur weiteren Betreuung untergebracht.

Die letzten EEG- und Echo-Kontrollen und ein Kontrollcomputertomogramm zeigten keine Befundänderung mehr an, es bestanden weiterhin Krampfanfälle, die eine Fortsetzung der antiepileptischen Therapie erfordern. Hinsichtlich der statomotorischen Entwicklung machte das Kind trotz intensivster krankengymnastischer Betreuung kaum Fortschritte. Die Muskulatur war eher hypoton. Zum Zeitpunkt der Verlegung bestand keine Kopfkontrolle, eine kurze Fixierung mit den Augen war möglich.

Der klinische Verlauf und die Schwere der hirnorganischen Schädigung sprechen für eine sehr schlechte Prognose.

Die übrigen fünf Kinder waren vor Krankenhausaufnahme neurologisch unauffällig gewesen, die ermittelte Krampfinzidenz betrug bei dieser Gruppe 12,5 %.

Die Krämpfe traten innerhalb von 24 - 48 Stunden auf. Ein Säugling krampfte innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn zum ersten Mal. In zwei Fällen traten die Krämpfe nur einmal auf, bei drei Kindern bestanden multiple Krämpfe an

zwei aufeinanderfolgenden Tagen (2. und 3. Behandlungstag).

Von diesen fünf Patienten abgeleitete EEGs zeigten in vier Fällen altersentsprechende Normalbefunde. Im fünften Fall zeigte das unmittelbar nach den multipel aufgetretenen Krämpfen aufgezeichnete EEG eine Veränderung der Grundaktivität mit diskontinuierlicher Verlangsamung und wechselnder Seitenbetonung. Bei dem Kontroll-EEG vor der Entlassung waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Die bei drei von fünf Säuglingen durchgeführten Lumbalpunktionen ergaben in keinem Fall einen pathologischen Befund.

Alle fünf Kinder waren bei der Entlassung neurologisch unauffällig.

Tab. 9: Vergleich der Krampfanfälle von Gruppe I und Gruppe II unter Berücksichtigung des zeitlichen Auftretens, der Häufigkeit und Schwere der Krämpfe

	Gruppe I n = 57		Gruppe II n = 40	
	Anzahl der Patienten	Prozentuale Angabe	Anzahl der Patienten	Prozentuale Angabe
Krampfanfälle vor Therapiebeginn	2	3,5 %	2	5,0 %
Krampfanfälle während Therapie	14	24,6 %	7	17,5 %
Zeit bis zum Auftreten des ersten Krampfanfalles				
innerhalb 24 Std.	8	14,0 %	1	2,5 %
innerhalb 48 Std.	6	10,5 %	6	15,0 %
Krämpfe an 2 Tagen	2 *	3,6 %	4	10,0 %
Anzahl der Krämpfe				
ein Krampfanfall	8	14,0 %	2	5,0 %
multiple Krampfanfälle	6	10,5 %	5	12,5 %
EEG nach Krampfanfall				
normal	9 *	16,7 %	4	10,0 %
pathologisch	2 **	3,7 %	3	7,5 %
EEG-Kontrolle				
normal	11 *	20,4 %	6	15,0 %
pathologisch	0	0 %	1	2,5 %
neurologischer Befund				
unauffällig	12 ***	21,8 %	6	15,0 %
pathologisch	0	0 %	1	2,5 %

* n = 56 (ein Kind am 1. Behandlungstag verstorben)

** n = 54 (von drei Krampfkindern kein EEG abgeleitet)

*** n = 55 (zwei Kinder verstorben)

Bei der Analyse der möglichen Krampfursachen bei den Patienten als Gruppe I und Gruppe II im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv beider Gruppen bestanden folgende Unterschiede:

- In beiden Gruppen war das Durchschnittsalter der Kinder mit therapiebedingten Krampfanfällen signifikant geringer (Gr. I 4,29 Monate; Gruppe II 2,8 Monate) als das des Gesamtkollektivs (s. Tabelle 5).

- Deutlich unterschiedlich verhielt sich der Osmolalitätsabfall im Serum bei den Kindern mit Krampfanfällen in der Rehydrierungsphase im Vergleich zum jeweiligen Gesamtkollektiv. Sowohl in Gruppe I war der Osmolalitätsabfall mit 2,95 mOsm/kg/h gegenüber 1,9 mOsm/kg/h im Gesamtkollektiv I signifikant höher als auch in Gruppe II mit 2,2 mOsm/kg/h bei den Kindern mit Krampfanfällen gegenüber 1,9 mOsm/kg/h beim Gesamtkollektiv II.

- Noch deutlicher zeigte sich der Unterschied bei der Schnelligkeit des Abfalls der Serum-Natrium-Konzentration mit 0,89 mval/h bei den Gruppen mit Krampfanfällen gegenüber den Kollektiven (Gr. I 0,35 mval/h; Gr. II 0,4 mval/h). Weitere signifikante Unterschiede zum jeweiligen Gesamtkollektiv bestanden nicht.

Daneben fanden sich bei beiden Gruppen mit Krämpfen aber noch individuelle Unterschiede, die die Genese der therapieabhängigen Krampfanfälle mehr oder weniger stark beeinflussen.

In Gruppe I hatten 8 von den 12 Krampfkindern während der Krampfperiode noch Körpertemperaturen $\geq$ 38,5°C und die Harnstoff-N-Werte waren bei vier Säuglingen mit Werten $>$ 45 mg% während dieser Zeit noch deutlich erhöht. Bei einem Kind bestand zum Zeitpunkt des Anfalls eine ausgeprägte Hypocalcämie von 2,6 mval/l, der auf Ca-Substitutionen ansprach; in

einem weiteren Fall betrug der ermittelte Kaliumwert während des Krampfanfalls 2,5 mval/l.

Bei drei Säuglingen der Gruppe I mit Krämpfen waren keine pathologischen Werte zu erheben.

In Gruppe II bestand in zwei Fällen eine Hypomagnesiämie (1,0 mval/l bzw. 1,1 mval/l), einmal kombiniert mit einer Hypoglykämie (Blutzucker 28 mg%), in beiden Fällen sistierten die langanhaltenden Krampfanfälle erst nach Mg-Substitutionen. Bei einem weiteren Kind bestanden zum Zeitpunkt des Krampfanfalles eine ca. 36 Stunden anhaltende Alkalose und eine Hypocalcämie von 2,9 mval/l, die prompt auf Ca-Glukonat-Gabe ansprach. Fieber zur Zeit des Krampfanfalls bestand nur bei einem Säugling (T = 38,8°C). Die Harnstoff-N-Werte lagen, im Unterschied zur Gruppe I, bei allen Kindern im Normbereich. Die übrigen zwei Säuglinge zeigten keine pathologischen Befunde.

V.4 Letalität

In Gruppe I verstarben drei Kinder an den unmittelbaren Folgen der Dehydratation bzw. Hypernatriämie. Dies entspricht einer Letalität von 5,3 %.

In Gruppe II ist kein Säugling an den Folgen der hypertonen Dehydratation verstorben.

Im folgenden Abschnitt werden die drei Krankengeschichten der verstorbenen Säuglinge kurz dargestellt. Da bei zwei Säuglingen vor und während der Therapie Krämpfe auftraten, wurden diese beiden schon im vorigen Abschnitt erwähnt.

Fall 1

L.R. (Krankenaktennummer: 5963/71)

4 Monate alter Säugling, der am Aufnahmetag acht Stunden nach Einlieferung verstarb.

Anamnese: Das Kind war seit acht Tagen an einem Infekt der oberen Luftwege mit subfebrilen Temperaturen erkrankt. Nach Angaben der Mutter war das Kind zunächst unauffällig gewesen. Durchfall und Erbrechen seien nicht aufgetreten. Am Aufnahmetag fanden es die Eltern morgens krampfend und blau angelaufen im Bettchen vor. Auf dem Weg ins Krankenhaus setzte die Atmung aus.

Aufnahmebefund: 4-Monate alter, weiblicher Säugling in moribundem Zustand ohne Spontanatmung mit kühlen, blassen Extremitäten. Der Stamm fühlte sich heiß an, die gemessene Temperatur betrug 42°C. Herzaktionen waren noch auskultierbar. Eine Pupillenreaktion bestand kaum noch. Der Muskeltonus war schlaff, es bestand ein leichter Meningismus, die Sehnenreflexe waren nicht auslösbar.

Es bestand eine schwere Azidose (pH 6,95; pCO_2 76 Torr, Standardbikarbonat 16 mval/l, BE - 15 mval/l). Die Serumwerte für Natrium (158 mval/l), Harnstoff-N (53 mg %) und Osmolalität (360 mOsm/l) waren erhöht, die übrigen Elektrolyte im Normbereich.

Therapie und Verlauf:

Nach Beatmung mit dem Bird-Respirator und Glukokortikoid-Gabe setzte die Spontanatmung wieder ein und die Kreislauf-

verhältnisse besserten sich allmählich. Das Bewußtsein wurde jedoch nicht wiedererlangt. Durch Infusionen mit THAM-Lösung und Natriumbicarbonat wurde die bestehende Azidose innerhalb von drei Stunden ausgeglichen. Mit physikalischen und medikamentösen Maßnahmen konnte das Fieber zunächst unter 40°C gesenkt werden, stieg aber wieder auf über 42°C an. Während des gesamten Zeitraumes traten Krämpfe auf, die sich durch Valium^{R} nicht beherrschen ließen.

Eine Lumbalpunktion zur Entlastung (Liquorzellen im Normalbereich) brachte keine wesentliche Besserung. Trotz weiterer Infusionsbehandlung verschlechterten sich die Kreislaufverhältnisse; es traten Spontanblutungen aus Mund und Nase auf. Acht Stunden nach Krankenhausaufnahme kam das Kind ad exitum.

Eine Sektion wurde nicht durchgeführt, so daß die Ursache des schweren toxischen Geschehens nicht geklärt werden konnte.

Ursächlich wurde angenommen, daß dem Ereignis eine schwere Pneumonie vorausgegangen ist, das Kind möglicherweise aspiriert hat und durch eine längere Zeit anhaltende Anoxie cerebral geschädigt worden ist.

Fall 2

N.Y. (Krankenaktennummer: 4306/73)

16 Tage alter Säugling, der nach fünfwöchigem Krankenhausaufenthalt verstarb.

Anamnese: Der Säugling wurde während der ersten fünf Lebenstage in der Städtischen Kinderklinik Charlottenburg aufgrund einer RH-Inkompatibilität behandelt (Blutaustauschtransfusion, Phototherapie).

Zwei Tage vor der Aufnahme hatte das Kind zahlreiche, wässrige Stühle abgesetzt, die sich nicht besserten, kein Erbrechen.

Aufnahmebefund: 16 Tage alter schwerstkrank wirkender männlicher Säugling mit eingetrübtem Sensorium. Es bestanden Zeichen einer schweren Exsikkose mit stehenden Hautfalten, eingesunkener Fontanelle, trockener, borkiger Zunge und eine Azidoseatmung. Die Muskulatur war deutlich hyperton, es bestanden keine meningitischen Zeichen, Reflexe waren unauffällig.

Die Blutgasanalyse ergab eine leichte Azidose (pH 7,28, pCO_2 33 Torr, Standardbicarbonat 18 mval/l, BE - 10,5 mval/l). Die Serumwerte für Na (157 mval/l) und K (6,1 mval/l) und die Serumosmolalität (352 mOsm/l) waren erhöht.

Therapie und Verlauf:

Das hoch fiebernde, stark exsikkierte Kind wurde mit Antibiotika behandelt, der Flüssigkeitsverlust und die Azidose mit Dauertropfinfusionen und Natriumbicarbonat innerhalb von 24 Stunden ausgeglichen. Auch die Serumelektrolyte und die Osmolalität lagen nach einem Tag im Normbereich. Da die Stuhlbeschaffenheit sich nicht besserte, wurde die Nahrung für 3 Tage völlig abgesetzt. Während dieser Phase bekam der Säugling einen paralytischen Ileus. Bei der Laparotomie fand sich eine generalisierte Peritonitis mit reichlich Exsudat. Die Entzündung wurde im Sinne einer Durchwanderungsperitonitis gedeutet. Aus dem Bauchhöhlenexsudat konnte Bac. coli isoliert werden.

Trotz erneutem vorsichtigen Nahrungsaufbau besserte sich die Stuhlbeschaffenheit nicht, und es kam trotz massiver Anti-

biotika-Therapie zu septischen Temperaturschüben (40,2°C). An einer Venaesectio-Katheterspitze wurde Bac. coli gefunden.

Nachdem alle Versuche mit diätetischen Maßnahmen die Stuhlbeschaffenheit zu verbessern gescheitert waren, wurde die orale Nahrung total abgesetzt und das Kind fast eine Woche ausschließlich parenteral ernährt.

Während dieser Zeit kam es erstmalig zu Teerstühlen.

Nach erneutem vorsichtigem Beginn mit oraler Flüssigkeitszufuhr entleerte der Säugling reine Teerstühle. Unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes lagerte das Kind Ödeme ein. Nach zwei Tagen kam es zum Exitus letalis.

Fall 3

D.N. (Krankenaktennummer: 2039/74)

8 Wochen alter Säugling, der am dritten stationären Behandlungstag verstarb.

Anamnese: Am Morgen des Aufnahmetages hatte die Mutter des Kindes die erste Mahlzeit (250 gr. Nidina) mit 4 Teelöffeln Salz, anstelle Zucker, versetzt. Nach einigen Stunden kam es zum Erbrechen von Nahrung und Husten. Das Kind wurde zunehmend apathisch und hat auf dem Weg ins Krankenhaus tonisch-klonisch gekrampft.

Aufnahmebefund: 8 Wochen alter männlicher Säugling in moribundem Zustand mit eingetrübtem Sensorium und Schnappatmung. Es bestand eine Cyanose von Gesicht und Extremitäten, der Hautturgor war reduziert, Fon-

tanelle unter Niveau. Der Muskeltonus war hypoton. Das Kind schien krampfbereit. Die Aufnahmetemperatur betrug 40°C. Die Serumelektrolyte waren extrem erhöht (Na 195 mval/l, Cl 174 mval/l), die Serumosmolalität betrug 440 mOsm/l, die übrigen Werte im Normbereich. Die Blut-Gas-Analyse ergab Normalwerte.

Therapie und Verlauf:

Aufgrund der hohen Serumelektrolytwerte von Natrium und Chlor wurde durch parenterale Gabe elektrolytfreier Glukose-Lösung und durch gleichzeitige forcierte Diurese versucht, den Na- und Cl- Überschuß auszuschwemmen. Da sich das klinische Bild nicht besserte, mußte der Säugling neun Stunden nach Aufnahme intubiert werden. Die anfänglich hohen Temperaturen (über 40°C) konnten durch physikalische und medikamentöse Maßnahmen schnell gesenkt werden und fielen am Morgen des zweiten Behandlungstages sogar auf 33,5 °C (Störung des Wärmezentrums?) ab. Obwohl nach 24 Stunden eine weitgehende Korrektur der Elektrolyte im Serum eingetreten war (Na 156 mval/l, Cl 122 mval/l), das Kind auch nur noch assistiert beatmet werden mußte, kam es zu keiner Besserung des Allgemeinzustandes. Während der gesamten Zeit traten wiederholt generalisierte tonisch-klonische Krämpfe auf, die sich durch hohe Valium^{R}-Gaben nur schlecht beeinflussen ließen. Der Säugling erlangte zu keiner Zeit des stationären Aufenthaltes das Bewußtsein. Am dritten Behandlungstag kam es zum Exitus letalis.

Eine durchgeführte Sektion ergab ein extremes Hirnödem, keinen Anhalt auf eine Hirnblutung, auch sonst keinen organpathologischen Befund.

V.5 Nachuntersuchung

Es wurden alle Kinder, die von 1971 bis 1980 mit den Zeichen einer hypertonen Dehydratation in der Kinderklinik lagen, angeschrieben, um Informationen über den Gesundheits- und Entwicklungszustand der betroffenen Kinder zu erhalten und diese nachzuuntersuchen.

Auf Grund des hohen Ausländeranteils von 42 % und da bis zu 13 Jahre zwischen dem Krankenhausaufenthalt und dieser Studie lagen, war es z. T. nicht mehr möglich, den Aufenthaltsort der Kinder zu ermitteln, da sie verzogen waren oder in ihre Heimatländer zurückgegangen waren. Ein großer Teil meldete sich auch nicht mehr oder kam trotz Terminabsprache nicht zur Nachuntersuchung. Daraufhin wurde in den Risikosprechstunden als Einrichtung des Gesundheitsamtes über mögliche Informationen der betroffenen Kinder nachgefragt, da grundsätzlich allen Eltern von Kindern mit Krampfanfällen oder bleibenden Schäden empfohlen wird, in Absprache mit dem Hausarzt, die jeweilige Risikosprechstunde entsprechend dem Wohnsitz aufzusuchen. Weiterhin wurden bei den Kindern, die noch einmal im Krankenhaus lagen, wobei die Zeit zwischen den beiden Aufenthalten mindestens 1 Jahr betragen mußte, die Krankenakten über mögliche körperliche oder geistige Störungen überprüft, um so Erkenntnisse über den Zustand der Kinder zu erhalten. Über einen niedergelassenen Kollegen, der langjährig an der Kinderklinik tätig war und in engem Kontakt mit ihr steht, konnte über einen kleinen Teil der betroffenen Kinder Informationen gewonnen werden.

Trotz der genannten Schwierigkeiten konnten in Gruppe I bei 25 Kindern (46 %) und in Gruppe II bei 17 Kindern (45 %) Aussagen über deren Entwicklung gemacht werden, wobei der Anteil der Kinder mit Krampfanfällen unter der Therapie in Gruppe I mit 60 % und in Gruppe II mit 57 % noch höher lag.

Bei der Nachuntersuchung wurde grundsätzlich nach der Münchener funktionellen Entwicklungsdiagnostik und dem Denver-Schema vorgegangen und eine neurologische Untersuchung angeschlossen.

In Gruppe I waren alle 18 von den 42 Kindern, die nicht während der Therapie gekrampft hatten, bei der Nachuntersuchung unauffällig und zeigten eine altersentsprechende Entwicklung. Von den 12 Kindern aus Gruppe I, die unter der Therapie gekrampft hatten, wurden 7 nachuntersucht. In keinem Fall bestand eine Entwicklungsstörung. Die Defektheilungsrate betrug 0 %.

In Gruppe II wurden 13 der 33 Kinder, die nicht gekrampft hatten, nachuntersucht. In einem Fall wurde anamnestisch von der Kindesmutter über Krampfanfälle im Alter von 3 und 4 Jahren berichtet, die 6 bis 7 mal jährlich auftraten. Bei dem zum Untersuchungszeitpunkt 7-jährigen Knaben war die weitere Entwicklung unauffällig verlaufen. Auch die Nachuntersuchung sowie ein Kontroll-EEG ergaben keinen pathologischen Befund, so daß es sich vermutlich um Affektkrämpfe gehandelt haben wird. 4 der 7 Kinder mit Krampfanfällen aus Gruppe II konnten retrospektiv erfaßt werden. Bei einem jetzt 4 3/12 Jahre alten Knaben besteht eine hypotone Diplegie. Da bei diesem Patienten ein abgeleitetes EEG keinen pathologischen Befund ergab und eine jüngere Schwester auch zunehmende Zeichen einer hypotonen Diplegie aufweist, muß eher an eine degenerative, familiäre Erkrankung als an eine Folge der hypertonen Dehydratation gedacht werden. In einem weiteren Fall besteht bei einem heute 7 Jahre alten Mädchen seit der Erkrankung ein BNS-Leiden, auf Grund eines schweren diffusen organischen Hirnschadens. Es ist das einzige Kind mit einem schweren Defekt. Die beiden weiteren Kinder waren unauffällig.

Tab. 10: Nachuntersuchung

	Gruppe I		Gruppe II	
	Krampfkinder n = 12	Übrige n = 42	Krampfkinder n = 7	Übrige n = 33
Eigene Untersuchung	6	14	3	10
Niedergelassener Kollege		2		1
Risiko-sprechstunde	1	2	1	2
Insgesamt	7 (60 %)	18 (43 %)	4 (57 %)	13 (40%)

VI. Diskussion

Ausgeprägte Entgleisungen des Wasser-, Elektrolyt-, und Säure-Basenhaushaltes gehören heute noch zu den Krankheitsbildern, die bezüglich ihrer Behandlung große Probleme beinhalten.

Vor allem die Therapie der hypertonen Dehydratation, die als schweres und prognostisch ungünstiges Krankheitsbild mit einer hohen Letalität gilt, wird vielfach diskutiert (9), (12), (13), (15), (19), (21), (23 - 25), (28 - 34). Der obligate Wasserumsatz pro Tag, der beim Säugling 3 - 5 mal höher als beim Erwachsenen ist, bedingt, daß dieser viel schneller in ein Flüssigkeitsdefizit gelangen kann, als dies beim Erwachsenen der Fall ist.

BLAND (9) gibt an, daß beim Säugling 5 - 7 mal schneller Wasser- und Elektrolytdefizite auftreten. Da beim Säugling schwere Flüssigkeitsverluste zu Kreislaufinsuffizienz mit zunehmender Zentralisation und sekundärem Nierenversagen führen, verursachte der von einigen Klinikern propagierte langsame Flüssigkeitsausgleich über die ersten 36 - 48 Stunden mit hypotonen Lösungen, im extremen Fall reine Glukoselösung (12), sekundäre Organschäden an ZNS und Nieren und bedingte damit die hohe Letalität. HIRSCHHORN (36) hat in einer neueren Arbeit die Abhängigkeit der Letalität von Flüssigkeitsregime am ersten Behandlungstag und der damit verbundenen Natriumzufuhr nach einer Literaturübersicht durch Computeranalyse untersucht, wobei aus 15 Studien 20 Behandlungsschemata ausgewertet wurden. Unsere Ergebnisse bestätigen die dabei aufgezeigten Abhängigkeiten. Von 1971 bis 1975 (entspricht Gruppe I) erhielten die Säuglinge ein Na-Angebot von 12,8 mval/kg/Tag in einer durchschnittlichen Flüssigkeitsmenge von 212 ml/kg/Tag und einem Anteil von freiem Wasser von 87,8 ml/kg/Tag. Die Letalität betrug in dieser Gruppe 5,3 % und entsprach dem von HIRSCHHORN berechneten Wert. In Gruppe II (ab 1976) lag das Na-Angebot

bei 26,8 mval/kg/Tag, die durchschnittliche Flüssigkeitszufuhr bei 300 ml/kg/Tag und das Angebot an freiem Wasser bei 71 ml/kg/Tag. Die Letalität betrug in dieser Gruppe 0. Ursache für die Propagierung des langsamen Ausgleichs des Flüssigkeitsverlustes war die Erfahrung, daß eine rasche Zufuhr von Lösungen mit einem hohen Anteil an freiem Wasser zum Hirnödem mit konsekutiven Krampfanfällen in einem sehr hohen Prozentsatz führt (13), (23), (30), (37), (51). Eine 1970 von KRAVATH et al. (47) veröffentlichte Arbeit zeigte am Tierexperiment die Gefahr cerebraler Haemorrhagien und therapeutisch induzierter Hirnödeme durch zu rasche Infusionen hypertoner Lösungen in einem Versuchsansatz, der jedoch von den Realitäten der Behandlung dehydrierter Kinder weit entfernt war. Neuere pathophysiologische Erkenntnisse vor allem durch HABEL (35) und HOGAN et al. (37) ergaben, daß ein während der Therapie der hypertonen Dehydratation auftretender Osmolalitätsunterschied zwischen Serum und Liquor einen direkten Einfluß auf die Krampfinzidenz hat und Hauptursache für Krämpfe in der Rehydrierungsphase ist. Sinkt in der Rehydrierungsphase die Osmolalität im EZR schnell ab, so kann der Liquorraum und vor allem das Hirngewebe dieser Senkung nicht mit der gleichen Schnelligkeit folgen, so daß es zum Flüssigkeitsshift in das Hirngewebe mit Ausbildung eines Hirnödems und nachfolgenden Krampfanfällen kommen kann.

Auf Grund dieser Tatsache wurden neue therapeutische Leitlinien erarbeitet (25), (36), (56), (71). Trotz der raschen Auffüllung des EZR wird weniger freies Wasser zugeführt, das die Blut-Liquor-Schranke im Gegensatz zum Natrium und Bicarbonat ungehindert passiert, in die exsikkierte Hirnzelle strömt und so zum Hirnödem führen kann.

Untersuchungen durch EMMRICH (25), KAHN et al. (38) ergaben, daß bei einem Osmolalitätsabfall bis 2 mosm/l/h und einem Abfall der Serum-Na-Konzentration bis 0,5 mval/l/h während der Rehydrierung ein Hirnödem mit relativer Sicherheit ver-

hindert werden kann. Die Auswertung vorliegender Studie bestätigte diese Ergebnisse. Bei allen Kindern mit Krampfanfällen in der Rehydrierungsphase betrug der durchschnittliche Na-Abfall im Serum 0,98 mval/l/h im Unterschied zum krampffreien Kollektiv mit 0,35 mval/l/h (Gruppe I) und 0,4 mval/l/h (Gruppe II). Auch die Normalisierung der Serumosmolalität erfolgte in beiden Gruppen mit 2,95 mOsm/kg/h, bzw. 2,2 mOsm/kg/h bei den Krampfkindern ebenfalls signifikant schneller als bei den Säuglingen mit unkompliziertem Therapieverlauf (Tab. 7). Bemerkenswert ist neben den höheren Ausgangswerten für Osmolalität und Na-Konzentration im Serum auch das signifikant niedrigere Erkrankungsalter der Krampfkinder.

Wenn Körperzellen 1 - 2 % ihres Wassers verlieren, tritt regulativ über ein Zentrum, das vermutlich im Hypothalamus liegt, ein Durstgefühl auf, das für den Ersatz des Wasserdefizits sorgt. Da das Durstgefühl bei Säuglingen oft übersehen wird, kann rasch eine schwere Exsikkose von mehr als 10 % des Körpergewichtes mit erheblichen Verlusten an Extra- und Intracellulärvolumen auftreten, die bei weiterer Zunahme zu Durstfieber, Oligurie und Störungen im Säure-Basen-Haushalt führt. Das bei 90 % der Patienten beider Gruppen bei der Krankenhausaufnahme festgestellte Fieber ist in erster Linie sog. Durstfieber, abzulesen am prompten Rückgang der Temperatur bei Rehydrierung. Setzt man einen Gesamtwasserbestand von 70 % bei einem Säugling voraus, dann fehlen 14 % und mehr an diesem Bestand, der wegen seiner hohe spezifischen Wärme hervorragend dazu geeignet ist, die beim Stoffwechsel anfallende Wärme bei geringer Temperaturerhöhung aufzunehmen.

Bei einer unveränderten Stoffwechselleistung ergibt es eine entsprechend höhere thermische Belastung des verbliebenen Wassers, die nur durch vermehrte Wasserabgabe durch Verdunstung ausgeglichen werden könnte. Klinische Beobachtungen zeigen, daß bei schwerer hypertoner Dehydratation zwar noch

eine vermehrte Wasserabgabe durch Hyperventilation erfolgt, aber durch den fortschreitenden Volumenmangel regulativ vermehrt ADH und Aldosteron produziert wird, daß zur Engstellung der peripheren Gefäße und damit zur reduzierten Schweißbildung führt.

Die bei der hypertonen Dehydratation zu beobachtende Azidose kann unter diesem Aspekt als Schutzmechanismus aufgefaßt werden, d.h. durch sie wird das pH-Optimum für den Stoffwechsel nicht erreicht. Ein zu rascher Azidoseausgleich, wie er teilweise in den Anfängen der Azidosebehandlung angestrebt wurde, führte daher bei noch exsikkierten Patienten zu kaum beherrschbaren Hyperpyrexien. Auf Grund dieser pathophysiologischen Erkenntnisse läßt sich die Forderung ableiten, daß mit dem Azidoseausgleich die Rehydrierung parallel verlaufen muß. Eine regelmäßige Kontrolle der Körpertemperatur kann als guter Parameter für den Hydrierungszustand des Patienten gelten. Das Absinken der anfänglich hohen Temperaturen unter der Therapie auf 37,5°C fällt oft mit dem Zeitpunkt zusammen, bei dem die initiale Flüssigkeitszufuhr von 20 ml/kg/h auf 10 ml/kg/h reduziert werden kann.

Therapeutische Unterschiede bestehen heute noch über den Zeitpunkt der Kaliumapplikation. Viele Empfehlungen gehen dahin, Kalium erst bei Diuresebeginn der Infusionslösung zuzusetzen, wegen der Gefahr der Kaliumakkumulation bei schockbedingter Anurie (34), (63). Durch SCRIEBNER und BURNELL (70) ist jedoch bekannt, daß ein gesicherter Zusammenhang zwischen Blut-pH-Werten und Serumkaliumspiegel besteht. Wird eine ausgeprägte Azidose ausgeglichen, entsteht ein massiver intrazellulär gerichteter Kaliumsog mit der Gefahr einer Hypokaliämie, so daß sich hieraus eine frühzeitige Kaliumzufuhr ergibt. Weitere Gründe ergeben sich aus dem erhöhten Bedarf durch Einstrom von Wasser aus dem EZR in den IZR, sowie aus dem vermehrten Eintritt von Glukose in die Zelle, wie dies bei der Diabetesbehandlung

Allgemeingut ist.

BRUCK et al. (13) betonen auch, daß eine frühzeitige Kaliumzufuhr besonders wichtig sei, da bei einem intrazellulären Kaliummangel eine vermehrte Natriumretention mit Ödembildung eintritt.

Auf Grund dieser Erkenntnisse wird bei der seit 1976 durchgeführten Therapie 6 mval/l Kalium der Infusionslösung zugefügt, ohne daß es bei einem Patienten zu einer Hyperkaliämie kam.

Bei der hypertonen Dehydratation wird zur Prophylaxe eines Hirnödems ein langsamer Abfall der Serumosmolalität von max. 2 mOsm/l/h, also ca. 2 x 24 = 48 mOsm/l/Tag, was 12 - 15 % des Ausgangswertes ausmacht, angestrebt. Setzt man den IZR für die meistbetroffene Altersgruppe (6 - 7 Monate) mit 350 ml/kg an, dann wird sich in diesem Zeitpunkt ein Kaliumbedarf für 42 - 52,5 ml/kg nach intrazellulär verschobener Flüssigkeit ergeben. Bei einer K-Konzentration von 80 - 100 ml/l in der extrazellulären Flüssigkeit beträgt sie also etwa 4 mval/kg/Tag. Durch wässrige Stühle oder anhaltend hohe K-Konzentration im Urin bedingte weitere Verluste, müssen zusätzlich ausgeglichen werden. Nach den Erfahrungen mit der Gruppe II bei der immer noch bei 25 % der Säuglinge K-Werte unter 3,5 mval/l am ersten Behandlungstag auftraten, wird neuerdings eine Initiallösung mit 10 mval/l Kalium verwendet und nach einsetzender Diurese 6 mval/kg Kalium für den Rest der ersten 24-Stunden-Periode angeboten.

Das von MANDELL et al. (52) und STEVENSON et al. (75) beschriebene Auftreten von mäßigen Hyperglykämien bei nicht an Diabetes erkrankten Kindern mit hypertoner Dehydratation wurde auch in beiden Patientengruppen dieser Studie beobachtet. Eine eindeutige Erklärung ist bis heute noch nicht gefunden worden. Vermutet wird, daß es durch die Erkrankung selbst und/oder durch die Hypovolämie zu einer Streßreaktion

mit Ausschüttung endogener Katecholamine kommt und über diesen Mechanismus die Glukoneogenese stimuliert wird. Als weitere Ursache für die Hyperglykämie käme auch eine Inhibierung der Insulinausschüttung oder eine verminderte Glukoseaufnahme in der Peripherie in Betracht. Da sich der Blutzuckerspiegel bei diesen Kindern nach der Rehydrierung spontan normalisiert, und eine zu schnelle Senkung der Blutzuckerkonzentration ein zusätzliches osmotisches Gefälle zum Liquor aufbaut (17), ist eine Insulingabe nicht zu empfehlen. Bei Insulingabe besteht eher die Gefahr einer Hypoglykämie oder eines therapeutisch induzierten Hirnödems mit nachfolgenden Krämpfen.

Die bei der hypertonen Dehydratation teilweise auftretende Hypoproteinämie ist einerseits Ausdruck eines tiefgreifenden Schockgeschehens, bei dem es zu Proteinverlusten auch in die interstitielle Flüssigkeit kommt, andererseits kann Eiweiß auch mit den Darmsekreten verloren gehen. Zusätzlich spielt die katabole Stoffwechsellage für das Zustandekommen der Hypoproteinämie eine wichtige Rolle. Eine generelle frühzeitige Eiweißzufuhr wie sie von EMMRICH et al. (24) propagiert wird, um einen ausreichenden kolloidosmotischen Druck aufzubauen und damit auch die Zirkulation in der Peripherie zu verbessern, wurde in dieser Studie bei beiden Kollektiven nicht durchgeführt. Die anfangs eher hohen Werte für das Gesamteiweiß von 7 - 8 % ergaben keine Indikation für eine initiale Therapie mit Plasmaersatzmitteln. Da die gemessenen Werte jedoch nichts über den Gesamteiweißbestand im Körper aussagen, ist eine regelmäßige Kontrolle sinnvoll, um individuell die Gabe kolloidaler Lösungen zu überprüfen.

Eine Indikation zur frühzeitigen Bluttransfusion während der Therapie bestand bei dem untersuchten Krankengut nur selten.

In Gruppe I wurde auf eine Kontrolle von Hb und Hk verzichtet. Bei der Gruppe II wurde das Verhalten von Hb und Hk am ersten und zweiten Behandlungstag nur in einigen Fällen

untersucht. Für die im Durchschnitt 6,8 Monate alten Säuglinge war der Hb-Wert mit 14g% recht hoch und zeigte am 2. Behandlungstag nach Normalisierung des intravasalen Volumens mit 11,2g% Normalwerte.

Die Hkt-Werte mit 39,8 % wiesen darauf hin, daß normale oder mäßig erhöhte Werte in Verbindung mit hohen Hb- und Gesamteiweißwerten bei einem Patienten mit klinisch deutlichen Exsikkosezeichen ein Hinweis auf eine hypertone Dehydratation mit Verringerung des intravasalen Volumens sein können, weil der intrazelluläre Flüssigkeitsverlust während des hypertonen Gleichgewichtszustandes auch die Erythrozyten betrifft. Wird das intravasale Volumen normalisiert, u.a. charakterisiert durch normale Hb-Werte, und bleibt gleichzeitig die Osmolalität noch erhöht, so kann eine beträchtliche Verringerung des Hkt auftreten, die jedoch noch keine Transfusionsindikation darstellt.

Unterschiedliche Auffassungen bestehen auch über die Form der Flüssigkeitsapplikation (22), (30), (36), (39), (46), (48), (52), (55), (65), (66), (67). Eine orale Therapie, wie sie vor allem von NICHOLS (56), CLEARY (16) und PIZARRO et al. (58 - 60) propagiert wird, ist sicherlich einer parenteralen Therapie vorzuziehen. Übereinstimmung besteht dennoch darin, daß bei einer schweren Dehydratation, d.h. Flüssigkeitsverluste von mehr als 10 %, bestehendem Schock, starkem Erbrechen und/oder Bewußtseinsstörungen eine orale Flüssigkeitstherapie nicht angewendet werden sollte.

Bei den in dieser Arbeit betroffenen Säuglingen handelte es sich um Fälle mit schwerer hypertonen Dehydratation, so daß grundsätzlich alle parenteral ernährt werden mußten. Dennoch sollte auf Grund der höheren Risikorate (z.B. Thrombophlebitiden etc.) eine Indikation zur parenteralen Therapie stets streng gestellt werden.

Serumosmolalität und Serumnatriumkonzentration sowie deren Normalisierungsgeschwindigkeiten sind sicher die Hauptfaktoren bei der Genese der therapieabhängigen Krampfanfälle. Weiterhin beeinflussen aber auch niedrige Mg-Spiegel (2 Fälle), Hypocalcämien (3 Fälle), insbesondere in Verbindung mit einer Alkalose (2 Fälle) und Hypoglykämien (1 Fall), die Krampfinzidenz. Die Auswertung der Krampfanfälle beider Gruppen läßt hoffen, daß bei noch engmaschigerer Kontrolle des Osmolalitätsabfalls, besonders bei jungen Kindern mit hohen Ausgangswerten der Osmolalität und Natriumkonzentration sowie häufigen Kontrollen von Blutzucker, Ca und Mg, die Anfallsinzidenz bei dem angewandten Therapieschema weiter gesenkt werden kann.

Die in der Literatur angegebene Defektheilungsrate von 8 - 37 % bei Kindern mit Krampfanfällen (8), (10), (25), (32), (42), (51), (54), (57), (62), (68), (69), entsprach nicht den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit.

In Gruppe I waren alle 12 Säuglinge mit Krampfanfällen in der Rehydrierungsphase bei der Entlassung neurologisch unauffällig, und die abgeleiteten EEGs zeigten eine altersentsprechende Grundaktivität. Von diesen 12 Patienten konnten 7 retrospektiv ermittelt und nachuntersucht werden. Alle 7 Kinder zeigten eine normale körperliche und geistige Entwicklung.

In Gruppe II traten bei 7 Kindern während der Therapie Krampfanfälle auf, wobei bei 2 Säuglingen auch schon vor der Therapie von den Kindesmüttern oder in der Aufnahme Krämpfe beobachtet worden waren. 6 Patienten waren bei der Entlassung neurologisch unauffällig und zeigten normale EEG-Befunde. Ein Kind, das auch schon zu Hause multiple Krämpfe gehabt hatte, wurde nach 7-monatigem Krankenhausaufenthalt mit einem diffusen, organischen Hirnschaden in ein Pflegeheim verlegt. Es ist das einzige Kind mit einem bleibenden Defekt. 3 weitere Kinder wurden retrospektiv erfaßt und

nachuntersucht. Davon waren 2 Kinder in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung unauffällig. Bei einem Kind bestand eine hypotone Diplegie, die bei einem Geschwisterteil auch bestand, so daß es sich eher um eine degenerative familiäre Erkrankung, als um einen Defekt im Zusammenhang mit dem Krampfgeschehen bei der hypertonen Dehydratation handelt.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, daß bleibende neurologische Schäden, wie sie in der Literatur angegeben werden, eher auf eine protrahierte Dehydratationsphase zurückzuführen sind als auf kurzfristige Krampfanfälle während einer schnellen Rehydrierung.

VII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 2 Kollektive, die mit den Kriterien einer hypertonen Dehydratation (Osmo > 350 mOsm/l, Na > 150 mval/l) in die Klinik kamen und nach unterschiedlichen Therapiemethoden behandelt wurden, verglichen.

Die Gruppe I umfaßte 57 Säuglinge, die von 1971 bis 1975 im Krankenhaus lagen und die nach einem Behandlungsschema mit langsamer Flüssigkeitszufuhr hypotoner Elektrolytlösungen therapiert wurden. In dieser Gruppe betrug die Krampfinzidenz während der Therapie 21 %, 3 Kinder (5,3 %) verstarben, alle nachuntersuchten Kinder waren in ihrer körperliche und geistigen Entwicklung unauffällig.

In der Gruppe II, die von 1976 bis 1980 im Krankenhaus lag, wurde ein einheitliches Therapiekonzept durchgeführt mit Infusionen von 20 ml/kg/h einer Lösung, die 3/4 der im Serum gefundenen Na-Konzentration und von Beginn an Kalium in einer Konzentration von 6 mval/l enthielt. Nach Auffüllung des geschätzten Flüssigkeitsverlustes, bzw. nach Beginn der Diurese, wurden die Infusionsgeschwindigkeit auf 10 ml/kg/h, die Na-Konzentration der Lösung auf 90 - 110 mval reduziert und Kalium nach Bedarf substituiert.

Mit dieser Therapie kann eine rasche Auffüllung des Volumendefizits in 5 - 6 Stunden erreicht werden, verbunden mit einer langsamen Senkung der Serumosmolalität (< 2 mOsm/kg/h) und der Serumkonzentration (< 0,5 mval/l/h), was eine wesentliche Voraussetzung zur Verhinderung des Hirnödems in der Rehydrierungsphase der hypertonen Dehydratation darstellt. In dieser Gruppe verstarb kein Kind. Die Krampfinzidenz konnte auf 12,5 % gesenkt werden. Von den nachuntersuchten Kindern war ein Kind schwer geschädigt, die übrigen waren gesund.

VIII. Literaturverzeichnis

(1) AGUSTA V. E., Orr, W. A., Howards, S. C., Gillenwater, J. Y.: Increased glomerular filtration rate in hydrated children. J. Urology 110, 113 (1972)

(2) ASPERIA, A., Marin, L., Zetterström, R., Günöz, H., Neyzi, O., Saner, G., Sökücü, S.: Salt and water homeostasis during oral rehydration therapy. J. Pediatr. 103, 364 (1983)

(3) ARNEIL, G. C., Chin, K. C.: Lower-solute milks and reduction of hypernatraemia in young Glasgow infants, Lancet I, 840 (1979)

(4) BACHMANN, K. D., Ewerbeck, H.: Pädiatrie in Praxis und Klinik. Bd. I, 514, Thieme, Stuttgart (1978)

(5) BACHMANN, K. D., Ewerbeck, H.: Pädiatrie in Praxis und Klinik. Bd. III, 1734, Thieme, Stuttgart (1980)

(6) BANISTER, A., Hatcher, G. W.: Renal tubular and papillary necrosis after dehydration in infancy. Arch. Dis. Child. 48, 36 (1973)

(7) BANISTER, A., Matin-Siddiqi, S. A., Natcher, G. W.: Treatment of hypernatraemic dehydration in infancy. Arch. Dis. Child. 50, 179 (1975)

(8) BEITZKE, A.: Die akute hyperpyretische Toxikose. Mschr. Kinderh. 120, 421 (1972)

(9) BLAND, J. H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts. Thieme, Stuttgart (1959)

(10) BRAUN, O. H.: Durchfallserkrankungen. In: Braun, O. H.: Pädiatrische Gastroenterologie. Thieme, Stuttgart (1984)

(11) BRODEHL, J.: Die Therapie der akuten Dehydratation. Mschr. Kinderh. 126, 531 (1978)

(12) BRUCK, E., Abal, G., Aceto, T.: Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea. Am. J. Dis. Child. 115, 122 (1968)

(13) BRUCK, E., Abal, G., Aceto, T.: Therapy of infants with hypertonic dehydration due to diarrhes. Am. J. Dis. Child. 115, 281 (1968)

(14) CHAMBERS, T. L., Steel, A. E.: Concentrated mild feeds and their relation to hypernatraemie dehydration in infants. Arch. Dis. Child. 50, 610 (1975)

(15) CLARKE, T. A., Markarian, M., Griswold, W., Mendoza, S.: Hypernatremic dehydration resulting from inadequate breast-feeding. Pediatr. 63, 931 (1979)

(16) CLAERY, T. G., Du Pont, M. L.: The relationship of oral rehydration solution do hypernatremia in infantile diarrhea. J. Pediatr. 99, 739 (1981)

(17) CLEMENTS, R. S., Blumenthal, S. A., Morrison, A. D., Winegrad, A. I.: Increased cerebrospinal-fluid pressure during treatment of diabetis ketosis. Lancet II, 671 (1971)

(18) DANIEL, S. S., James, L. B.: Abnormal renal function in the newborn infant. J. Pediatr. 88, 856 (1976)

(19) DARROW, D., Welsh, J.: Recent experience in the treatment of diarrhea in infants. J. Pediatr. 56, 204 (1960)

(20) DAUBER, I. M., Krauss, A. N., Symchych, P. S., Auld, P.: Renal failure following perinatal anoxis. J. Pediatr. 88, 851 (1976)

(21) DAVIES, D. P., Ansari, B. M., Mandal, B. K.: Hypernatraemia and gastroenteritis. Lancet I, 252 (1977)

(22) DAVIES, D. P., Ansari, B. M., Mandal, B. K.: The declining incidence of infantile hypernatremic dehydration in Great Britain. Am. J. Dis. Child. 133, 148 (1979)

(23) DIEKMANN, L.: Klinik und Therapie der Hypernatriämie. Braun, Melsungen, Med. Mitteilungen Bd. 50, Nr. 120, 61 (1976)

(24) EMMRICH, P., Stechle, U.: Hyperosmolares Syndrom im Kindesalter. Med. Klin. 70, 1463 (1975)

(25) EMMRICH, P.: Pathophysiologie und Therapie der hyperosmolaren Dehydratation. Intensivbehandlung 6, 66 (1981)

(26) EWERBECK, M.: Die parenterale und enterale Ernährung des Säuglings und Kleinkindes bei chirurgischen Erkrankungen. Chirurg 43, 393 (1972)

(27) FANCONI, G.: Wasser- und Mineralhaushalt. In: Fanconi,, G., Walgreen, A.: Lehrbuch der Pädiatrie. Schwabe, Basel (1967)

(28) FINBERG, L., Harrison, H. E.: Hypernatremia in infants. Pediatr. 16, 1 (1955)

(29) FINBERG, L., Kiley, J., Luttrell, C. N.: Mass accidental salt poisoning in infancy. J.A.M.A. 184, 121 (1963)

(30) FINBERG, L.: Dangers to infants caused by changes in osmolal concentration. Pediatr. 40, 1031 (1967)

(31) FINBERG, L.: Hypernatremic dehydration. Advanc. Pediatr. 16, 325 (1968)

(32) FINBERG, L.: The management of the critically ill child with dehydration secondary to diaarhea. Pediatr. 45, 1029 (1970)

(33) FINBERG, L.: Hypernatremic (hypertonic) dehydration in infants. N. Engl. J. Med. 289, 196 (1973)

(34) FINBERG, L.: In: Current Pediatric Therapy 9, 764, Gellis, Philadelphia (1980)

(35) HABEL, A. H., Simpson, H.: Osmolar relation between cerebrospinal fluid and serum in hyperosmolar hypernatraemic dehydration. Arch. Dis. Child. 51, 660 (1976)

(36) HIRSCHHORN, N.: The treatment of the acute diarrhea in children. An historial and physiological perspective. Am. J. Clin. Nutr. 33, 637 (1980)

(37) HOGAN, G. R., Dodge, P. R., Gill, S. R., Masters, S., Sotos, J. F.: Pathogenesis of seizures occuring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic. Pediatr. 43, 54 (1969)

(38) KAHN, A., Brachet, E., Blum, D.: Controlled fall in natremis and risk of seizures in hypertonic dehydration. Intens. Care Med. 5, 27 (1979)

(39) KAHN, A., Blum, D., Casimir, G., Brachet, E.: Vorsichtige Normalisierung bei hypernatriämischer Dehydratation. Nschr. Kinderh. 129, 143 (1981)

(40) KAHN, A., Blum, E., Casimir, G., Brachet, E.: Controlled fall in natremia in hypertonic dehydration: possible avoidance of rehydration seizures. European J. Pediatr. 135, 293 (1981)

(41) KELLER, W.: Über die akute Enteritis des Säuglings mit gleichzeitigen enzephalitischen Erscheinungen. Acta Pediatr. 100, 412 (1954)

(42) KELLER, W.: Ernährungsstörungen. In: Wiskott, A. Lehrbuch der Kinderheilkunde, Thieme, Stuttgart (1977)

(43) KERPEL-FRONIUS, E., Varga, E., Kum, K., Vondzky, J.: Die Hyperventilationstoxikose bei Säuglingsgrippe. Ann. Pediatr. 177, 1 (1951)

(44) KISS, P. G.: Über die motile Form der Säuglingstoxikose. Ann. Pediatr. 194, 11 (1980)

(45) KLINKE, K.: Akute Ernährungsstörungen. In: Handbuch der Kinderheilkunde. H. Opitz, F. Schmidt, Bd. IV, Springer, Stuttgart (1965)

(46) KRAHNE, W., Burmeister, W.: Orale Elektrolytbehandlung. Kinderarzt 8, 1103 (1981)

(47) KRAVATH, R., Aharon, A., Abal, G., Finberg, L.: Clinically significant physiologic changes from rapidly administered hypertonic solutions: acute osmol poisoning. Pediatr. 46, 267 (1970)

(48) LAUTNER, H., Schmitz, L., Henze, G.: 28. Tagung der nordwestdeutschen Ges. f. Kinderheilkunde, Wilhelmshaven 1979

(49) LEVESQUE, J. R., Bastian, R., Lafourcade, J.: Etiologie et pathologie des toxicoses du nourisson. XII[e] Congrès des Pediatrie de Lang franc., Paris

(50) LOEB, J. N.: The hyperosmolar state. N. Engl. J. Med. 290, 1184 (1974)

(51) MACAULY, D., Watson, M.: Hypernatraemia in infants as a cause of brain damage. Arch. Dis. Child. 42, 485 (1967)

(52) MANDELL, F., Fellers, F. X.: Hyperglycemia in hypernatremic dehydration. Clin. Pediatr. 13, 367 (1974)

(53) MEEUWISSE, G. W.: High sugar worse than high sodium in oral rehydration solutions. Acta Paediatr. Scand. 72, 161 (1983)

(54) MORRIS-JONES, P. H. Houston, I. B., Evans, R. C.: Prognosis of the neurological complications of acute hypernatraemia. Lancet II, 1385 (1967)

(55) NALIN, D. R., Marland, E., Ramlal, A., Swaby, D.: Comparison of low and high sodium and potassium content in oral rehydration solutions. J. Pediatr. 97, 848 (1980)

(56) NICHOLS, B. L., Soriano, H. A.: A critique of oral therapy of dehydration due to diarrheal syndromes. Am. J. Clin. Nutr. 30, 1457 (1977)

(57) PANETH, N.: Hypernatremic dehydration of infancy. An epidemiologic review. Am. J. Dis. Child. 134, 785 (1980)

(58) PIZARRO, D., Posada, G., Mata, L., Nalin, D., Mohs, E.: Oral rehdration of neonates with dehydration diarrheas. Lancet I, 1209 (1979)

(59) PIZARRO, D., Posada, G., Villavincencio, N., Mohs,E., Levin, M. M.: Oral rehadration in hypernatremic and hyponatremic diarrheal dehydration. Am. J. Dis. Child. 137, 730 (1983)

(60) PIZARRO, D., Posada, G., Levin, M. M.: Hypernatremic diarrheal dehydration treated with "slow" (12 hours) oral rehydration therapy: a preliminary report. J. Pediatr. 104, 316 (1984)

(61) PULLAN, C. R., Dellagramatikas, H., Steiner, H.: Survey of gastroenteritis in children admitted to hospital in Newcastle upon Tyne in 1971 - 1975. Brit. Med. J. 1, 619 (1977)

(62) RIEGEL, K., Kossel, A.: Die akute hyperpyretische Toxikose des älteren Säuglings. Dtsch. med. Wschr. 89, 1821 (1964)

(63) RIEGEL, K., Schaub, J.: Therapie der Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, sowie des Säure-Basen-Haushalts. In: von Harnack, G. W.: Therapie der Krankheiten des Kindes, Springer, Stuttgart (1980)

(64) ROSENBLOOM, L., Sills, J. A.: Hypernatraemic dehydration and infant mortality. Arch. Dis. Child. 50, 750 (1975)

(65) SABERI, M. S., Assaee, M.: Oral hydration of diarrheal dehydration. Acta Paediatr. Scand. 72, 167 (1983)

(66) SANDHU, B. K., Jones, B. J., Borck, C.G., Silk, D.B.: Oral rehydration in acute infantile diarrhea with a glucose-polymer electrolyte solution. Arch. Dis. Child. 57, 152 (1982)

(67) SANTOSHAM, M., Daum, R. S., Dillmann, L.: Oral rehydration therapy of infantile diarrhea. N. Engl. J. Med. 306, 1070 (1982)

(68) SCHACHINGER, H., Hanefeld, F., Frank, M. D., Baetke, R.: Hypertone Dehydratation: ein lebensbedrohlicher Zustand. Dtsch. med. Wschr. 99, 1248 (1974)

(69) SCHÖNBERG, D.: Diagnose und Therapie des Infektionsschocks unter Berücksichtigung der hyperpyretischen Toxikose des Säuglings. Mschr. Kinderh. 122, 107 (1974)

(70) SCRIEBNER, B. H., Burnell, J. M.: Interpretation of the serum potassium concentration. Metabolism 5, 468 (1956)

(71) SPEROTTO, G., Carazza, F. R., Marcondes, F.: Treatment of diarrheal dehydration. Am. J. Clin. Nutr. 30, 1447 (1977)

(72) STEINHOFF, M. C.: Viruses and diarrhea: a review. Am. J. Dis. Child. 132, 302 (1978)

(73) STEINHOFF, M. C.: Rotavirus: the forst five years. J. Pediatr. 96, 611 (1980)

(74) STEPHENSON, J. B.: Uraemia as a determinant of convulsions in acute infantile hypernatraemis. Arch. Dis. Child. 46, 676 (1971)

(75) STEVENSON, R. E., Bowyer, I. R.: Hyperglycemia with hyperosmolal dehydration in nindiabetic infants. J. Pediatr. 77, 818 (1970)

(76) SUNDERLAND, R., Emercy, J. L.: Apparent disappearance of hypernatraemic dehydration from infant deaths in Sheffield. Brit. Med. J. 2, 575 (1979)

(77) TAITZ, L. S., Byers, H. D.: High calorie/osmolar feeding and hypertonic dehydration. Arch. Dis. Child. 47, 257 (1972)

(78) WEIL, W. B., Wallace, W. M.: Hypertonic dehydration in infancy. Pediatr. 17, 171 (1956)

(79) WHALEY, P., Walker-Smith, J. A.: Hypernatraemia and gastroenteritis, Lancet I, 51 (1977)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. B. Stück für die freundliche Überlassung des Themas und seine unterstützenden Ratschläge meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Dr. H. Lautner und Herrn Dr. L. Schmitz bin ich für ihre Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse und ihre Hinweise in literarischer Hinsicht zu Dank verpflichtet.

Dankenswerterweise wurde ich bei der Anwendung statistischer Methoden vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin beraten.

Ferner danke ich Frau Weiser für ihre freundliche Hilfe.

Lebenslauf

Ich, Bettina Müller geb. Noack, wurde am 18. April 1957 als Tochter des Zahnarztes Dr. Friedrich-Karl Noack und seiner Ehefrau, der Zahnärztin Dr. Gisela Noack geb. Dittmann, in Berlin geboren.

Nach fünfjähriger Grundschulzeit kam ich 1969 auf die Gabriele-von-Bülow-Oberschule und legte dort im Dezember 1975 mein Abitur ab. Im Sommersemester 1976 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Bis zum Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung studierte ich an der Freien Universität Berlin. Das Praktische Jahr absolvierte ich im Prosper-Hospital Recklinghausen, das der Ruhr-Universität Bochum angeschlossen ist.

Am 09.04.1984 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt im Mai 1984 die Approbation als Ärztin.

Am 30.08.1984 heiratete ich den Architekten Horst Axel Müller.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen